ROK VIII, Seria II KRAKÓW Nr 3. 1952

PRZEGLĄD LEKARSKI

MIESIĘCZNIK

Organ Krakowskiego, Wrocławskiego i Bytomskiego Towarzystwa Lekarskiego

Redakcja:
Kraków, Czysta 18
Tel. 586-69

Konto P. K. O. Kraków IV-1667.

P. P. K. „Ruch", Kraków

Wydawnictwa naukowe

Wydawca: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich Redaktor: dr B. Giędosz

„Przegląd Lekarski" należy zamawiać: Konto P. K. O. Kraków IV—1667,
P. P. K. „Ruch" — Kraków, Wydawnictwa naukowe.

Prenumerata roczna 90 zł.

M-3-10357

Nakład 1 300+50 — Nr 127. — Druk. sat. 61×86 - 60 g. — Obj. 34 str.

Skrypt otrzym. 15. I. 1952. — Druk ukończ. 15. III. 1952.

Zakłady Graficzne „Książka". Kraków. Kościuszki 3

Rok VIII Seria II Kraków Nr 3. 1952

PRZEGLĄD LEKARSKI

Dr med. LUDWIK MAZUREK Łódź

Postępy nowoczesnej urologii

(Z Oddziału Urologicznego Wojskowego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Ordynator: Dr med. T. Szenkier-Mazurek)

Na przestrzeni ostatnich lat byliśmy świadkami wspaniałego postępu w dziedzinie medycyny i to zarówno medycyny teoretycznej, jak i praktycznej. Nowe rewolucyjne poglądy w biologii, rozwój endokrynologii, odkrycie antybiotyków, nowe zupełnie metody uśpienia ogólnego, umożliwiające najbardziej nawet powikłane zabiegi chirurgiczne, wprowadzenie izotopów promieniotwórczych do badań klinicznych i lecznictwa — oto główne pozycje, warunkujące stały postęp wiedzy. Nic więc dziwnego, że lata ostatnie przyniosły i w urologii szereg nowych osiągnięć. Postaram się kolejno omówić najważniejsze zdobycze w dziedzinie diagnostyki, fizjo-patologii i terapii układu moczo-płciowego.

Diagnostyka

Metody rozpoznawcze w zakresie chorób narządu moczo-płciowego wzbogaciły się przede wszystkim w dziedzinie wykrywania wczesnych postaci raka nerki, pęcherza moczowego i gruczołu krokowego, a to dzięki zastosowaniu sposobu Papanicolaou w urologii. Badania kliniczne (Schmidlapp, Chute) wykazały, że już w bardzo wczesnym okresie raka nerki możemy wykryć w moczu komórki nowotworowe. Opisano przypadki, w których ani dane badania klinicznego ani radiologicznego nie wykazały obecności guza, natomiast w moczu znaleziono komórki nowotworowe. Opierając się na tym badaniu wykonano wycięcie nerki, w której znaleziono zmiany rakowe.

W guzach pęcherza moczowego metoda Papanicolaou potwierdziła wielokrotnie rozpoznanie raka brodawczakowego, jednak musi ona zejść na plan dalszy wobec dostępności guzów pęcherza dla bezpośredniej obserwacji oraz możności pobierania próbnych wycinków do badania histopatologicznego.

Natomiast w przypadkach raka gruczołu krokowego metoda Papanicolaou pozwala na wykrycie komórek nowotworowych w wydzielinie z gruczołu, uzyskanej przy pomocy masażu stercza (Hock, Wood i Kosiński).

Należało by dążyć do tego, aby sposób Papanicolaou wszedł w skład podstawowych metod badania chorych urologicznych tak, jak zdobył on sobie prawo obywatelstwa w klinice ginekologicznej.

W rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego na plan jednak pierwszy (poza badaniem per rectum i badaniem cystoskopowym) wysuwa się określanie ilości kwaśnej fosfatazy we krwi (Wesołowski, Kopeć i Kowalski). Badania lat ostatnich przyniosły w tej dziedzinie znaczny postęp. Stwierdzono, iż w większości raków gruczołu krokowego ilość kwaśnej fosfatazy we krwi przekracza normę: 1—5 jedn. międzynar. King-Armstronga, zaś najwyższe ilości 5—10 jedn. King-Armstronga znajdujemy w przypadkach przerzutów raka stercza do kości.

Równolegle do wzrostu poziomu kwaśnej fosfatazy we krwi wzrasta szybkość opadania krwinek (Boylan). W łagodnym gruczolaku stercza o. B. utrzymuje się w granicach prawidłowych, w raku stercza bez przerzutów o. B. jest przyspieszony w granicach 25—30 mm, natomiast najwyższe wartości osiąga odczyn Biernackiego w przypadkach raka stercza z przerzutami do kości. W miarę natomiast cofania się przerzutów pod wpływem leczenia hormonalnego (o czym będzie jeszcze mowa) spada zawartość kw. fosfatazy we krwi i równolegle zwalnia się opad krwinek. Ta równoległość między mianem kw. fosfatazy a odczynem Biernackiego ma duże znaczenie praktyczne, zwłaszcza w naszych warunkach, gdyż dotąd jeszcze oznaczanie kw. fosfatazy we krwi napotyka na trudności techniczne.

Rentgenodiagnostyka urologiczna wzbogaciła się o dwa nowe sposoby badania, a mianowicie aortonefrografię i urotomografię. Aortonefrografia polega na wstrzyknięciu wprost do aorty brzusznej, powyżej odejścia tętnic nerkowych, środka cieniującego i uzyskaniu w ten sposób na kliszy dokładnego obrazu unaczynienia nerek. Metoda ta pozwala wykryć małe nawet guzy nerek, gdyż w ich obrębie rysunek naczyniowy ulega charakterystycznym zmianom.

Urotomografia jest względnie prostym sposobem uwidocznienia nerek, kielichów i miedniczek w tych częstych przypadkach, w których duże ilości gazów w jelitach uniemożliwiają przeprowadzenie zwykłego badania nerek, mimo starannego i wielokrotnego przygotowywania chorego. Wykonanie zdjęcia tomograficznego w płaszczyźnie nerek (6—8 cm od stołu) eliminuje gazy w jelitach i otrzymujemy wyraźny obraz urograficzny. Metoda urotomograficzna

ma również wartość w przypadkach, w których bądź nie mamy czasu na przygotowanie chorego do zdjęcia lub też istnieją ku temu wyraźne przeciwwskazania.

Fizjopatologia i leczenie

1. Zespół dolnego nefronu i zespół Truety.

W latach ostatnich szczegółowe badania eksperymentalne i kliniczne nad tzw. „zespołem zmiażdżenia" przyniosły wiele cennego materiału, wyjaśniając zarówno szczegóły ukrwienia nerek, jak również rzucając nowe światło na szereg zjawisk patologicznych, zachodzących w nerkach w tym zespole.

„Zespół zmiażdżenia" występuje w przypadkach ciężkich urazów kończyn wskutek zgniecenia i charakteryzuje się szybkim pogarszaniem się stanu ogólnego, wymiotami, skąpomoczem przechodzącym w bezmocz, kwasicą, hipostenurią, białkomoczem oraz zjawieniem się w moczu hemoglobiny, erytrocytów i wałeczków. Tym objawom towarzyszy wzrost reszty azotowej we krwi, zwiększenie ilości kreatyniny, czasem nadciśnienie. Anatomo-patologicznie stwierdzamy wyraźne zmiany w nerkach, które są blade, torebka obłuszcza się z łatwością, na przekroju uderza kontrast pomiędzy bladą korą a przekrwionymi piramidami. Mikroskopowo znajdujemy zmiany zwyradniające w obrębie cewek, puste, pozbawione krwi kłębki w korze i rozszerzone naczynia krwionośne piramid. Powyższy obraz spotykamy nie tylko w „zespole zmiażdżenia", ale również w rozległych oparzeniach, po przetoczeniu nieprawidłowym krwi, w bezmoczu posulfamidowym na tle toksycznym itp.

Badania eksperymentalne, głównie Truety, przyczyniły się do zrozumienia wielu niejasnych jeszcze do niedawna faktów. Stwierdzono mianowicie, że jeśli założyć zwierzęciu opaskę uciskową na udo i następnie usunąć ucisk po paru godzinach powstaje trwały skurcz tętnicy udowej i biodrowej, przenoszący się również na tętnicę nerkową po stronie ucisku, czasami występujący i w tętnicy nerkowej po stronie drugiej. Spostrzeżono następnie, że podobne objawy można wywołać, drażniąc prądem dośrodkowy koniec przeciętego nerwu kulszowego, nerwu trzewnego oraz splotów sympatycznych szypuły nerkowej. Na skutek tego drażnienia występuje zblednięcie powierzchni nerki, wywołane niedokrwieniem kory nerkowej, natomiast piramidy wykazują normalne, a nawet żywsze ukrwienie. Jeśli w warunkach takiego doświadczenia wstrzykniemy dożylnie zwierzęciu tusz lub inny barwnik, to okaże się, że w nerce normalnej tusz zgromadzi się równomiernie w korze i piramidach, natomiast w nerce, w której pod wpływem drażnienia nerwów wywołaliśmy niedokrwienie kory, tusz gęsto zalega w piramidach, natomiast w obrębie kory prawie go nie znajdziemy. Mikroskopowo stwierdzimy, że kłębki kory są puste, jedynie kłębki położone najbliżej piramid wypełnione są barwnikiem. Powyższe doświadczenia doprowadziły do wykrycia istotnej różnicy między kłębkami kory a tzw. kłębkami juxtapiramidalnymi czyli położonymi najbliżej piramid. Okazało się, że tętniczki odprowadzające w kłębkach korowych są cienkie i rozgałęziają się szybko na naczynia włosowate. Natomiast naczynia odprowadzające kłębków juxtapiramidalnych są grube, mają szerokie światło i rozgałęziają się w obrębie piramid, tworząc prawdziwe połączenia tętniczo-żylne. Otóż w warunkach fizjologicznych 80% krwi przepływa przez kłębki korowe, zaś jedynie 20% przez kłębki przypiramidowe. W warunkach odpowiadających „zespołowi zmiażdżenia" połączenia tętniczo-żylne w obrębie piramid otwierają się szeroko i są właściwie jedyną drogą przepływu krwi. Cała kora pozbawiona jest ukrwienia, kłębki korowe są puste, nerka na powierzchni jest blada. Jeśli uprzytomnimy sobie powyższe fakty, zrozumiały stanie się mechanizm, doprowadzający w „zespole zmiażdżenia" i stanach pokrewnych do skąpomoczu, bezmoczu i azocicy. Również do przyjęcia będzie koncepcja, że wszelkie urazy natury chemicznej bądź fizycznej mogą doprowadzić na drodze odruchu nerwowo-naczyniowego do bezmoczu z wszelkimi innymi komponentami „zespołu zmiażdżenia. Bardziej zrozumiałe staje się więc również pojęcie „odruchowego bezmoczu", dalej „bezmoczu posulfamidowego na tle toksycznym", bezmoczu po oparzeniach i krwotokach itp.

Z biegiem czasu do opisanych zmian w ukrwieniu nerki dołączają się zmiany w nabłonku cewek nerkowych i w ten sposób dochodzi do powstania tzw. „zespołu nerczycy dolnego nefronu". Zagadnieniem zespołu dolnego nefronu zajęli się u nas Kopeć i Kowalski; w obszernej ich pracy na ten temat uwzględnione jest wyczerpująco piśmiennictwo przedmiotu.

2. Leczenie ostrego bezmoczu

Skuteczne postępowanie lecznicze w stanach ostrego bezmoczu wiąże się nierozerwalnie z pojęciem nerkowego odruchu nerwowo-naczyniowego oraz zespołem dolnego nefronu. W większości postaci ostrego bezmoczu czy to na tle toksycznym, czy też odruchowym rozróżnić możemy trzy zasadnicze okresy.

Pierwszy — to okres naczyniowo-nerwowego odruchu z niedokrwieniem kory nerkowej i przepływem głównej masy krwi przez kłębki przypiramidowe i piramidy.

Drugi okres — to zmiany miąższowe w nabłonku pętli, wywołane działaniem substancji toksycznych, krążących we krwi.

Trzeci okres — charakteryzuje się odnową nabłonka cewek ze stopniowym powrotem do stanu prawidłowego.

W pierwszym więc okresie ostrego bezmoczu cały nasz wysiłek skierowany musi być na zwalczenie odruchu nerwowo-naczyniowego, wstrzykiwanie dożylne 1% nowokainy oraz blokada lędźwiowa sposobem Wiśniewskiego dadzą w tym okresie najlepsze wyniki. Pamiętać też musimy o cewnikowaniu moczowodów i miedniczek, gdyż prosty ten zabieg może uratować życie chorego.

W okresie zmian zwyradniających w nabłonku cewek zjawiają się objawy niedomogi nerkowej, charakteryzujące się naruszeniem równowagi humoralnej. Dokładne zbadanie chemizmu krwi w tym okresie pozwoli nam na zastosowanie odpowiednich środków celem zwalczania nadmiernego magazynowania wody, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i równowagi elektrolitów. Mam tu na myśli leczenie dietetyczne, przetaczanie plazmy lub krwi pełnej (w bezmoczu pokrwotocznym) lub innych roztworów, zależnie od potrzeby.

W okresie przejściowym, między okresem odruchu nerwowo-naczyniowego a zmianami miąższowymi w cewkach, byłoby odpowiednie wykonanie dekapsulacji nerek.

Jeśli bezmocz trwa dłużej, staje przed nami trudne zadanie utrzymania chorego przy życiu do czasu odnowy nabłonka cewek i powrotu nerek do prawidłowej czynności. Odnowa cewek rozpoczyna się średnio na 10—14 dzień choroby i nasze wysiłki muszą być skierowane na usunięcie z krwi ciał toksycznych, zatruwających ustrój i z kolei opóźniających odnowę w nerkach.

W dążeniu do tego celu możemy rozporządzać następującymi środkami:

1. przepłukiwanie jelita grubego wodą destylowaną sposobem Landsberga i T. Mazurka;
2. płukanie stałe lub okresowe jelit cienkich i żołądka wodą destylowaną;
3. tzw. „exsanguino-transfuzja", polegająca na przetaczaniu krwi z równoczesnym upustem krwi w tej samej ilości. Jednorazowo wymienić można 4—5 litrów krwi i zabieg powtarzamy wielokrotnie. W przypadku podanym przez Dufour u chorego na ostry bezmocz w przebiegu ostrego zapalenia kłębuszkowego nerek po każdorazowej exsanguino-transfuzji 4-litrowej mocznik spadał o 100 mg% i wreszcie poziom jego wrócił do normy;
4. tzw. „dializa otrzewnowa" polega na przepłukiwaniu jamy otrzewnowej roztworem Ringera lub podobnymi z dodatkiem antybiotyków;
5. wreszcie zastosowanie „sztucznej nerki" Kolffa lub innych podobnych aparatów. Ten ostatni sposób wymaga złożonych urządzeń, dużych ilości heparyny i kosztownych płynów, co ogranicza zakres stosowania sztucznej nerki.

Resumując powyższe uwagi w sprawie patogenezy i leczenia ostrego bezmoczu, możemy uznać za słuszny następujący schemat postępowania (Truc i Laval): w pierwszych godzinach ostrego bezmoczu wstrzyknięcie dożylne 1% nowokainy, następnie blokada okołonerkowa Wiśniewskiego. W razie braku dodatniego wyniku wykonujemy cewnikowanie moczowodów i płukanie miedniczki. Po upływie 24 godzin ponowna obustronna blokada okołonerkowa. Równocześnie stosuje się odpowiednie leczenie farmaceutyczne w zależności od danych badania chemizmu krwi.

W 3. lub 4. dniu bezmoczu wykonuje się dekapsulację nerek i rozpoczyna płukanie jelit.

Jeśli wszystkie powyższe środki nie dadzą wyniku, należy od 5. dnia bezmoczu rozpocząć exsanguino-transfuzję, dializę otrzewnową i wreszcie stosowanie „sztucznej nerki".

3. Antybiotyki w urologii

Rola penicyliny jest tak wszechstronnie opracowana, że nie będę się zatrzymywał nad stosowaniem tego leku w schorzeniach urologicznych. Natomiast pragnę parę słów poświęcić leczeniu streptomycyną zakażeń dróg moczowych. Znane jest, iż streptomycyna działa optymalnie w środowisku zasadowym (pH 8), dlatego też w czasie leczenia zakażeń narządu moczowego streptomycyną musimy dążyć do alkalizacji moczu, podając równocześnie dwuwęglan sodu i stosując dietę alkalizującą. Stwierdzono (Florev) również, że powstawanie szczepów streptomycynoodpornych występuje później, jeśli przestrzegać zasady alkalizacji środowiska. Dla zmniejszenia możliwości uodpornienia zarazków stosujemy streptomycynę w banalnych zapaleniach dróg moczowych jedynie w przeciągu 3—5 dni, podając 1—2 gramów dziennie. Jeśli po upływie tego czasu nie wystąpił skutek leczniczy, przerywamy podawanie leku. Aeromycyna i chloromycetyna znalazły zastosowanie w zwalczaniu zakażeń dróg moczowych, wywołanych głównie przez pałeczkę okrężnicy i odmieńca (Wells). Na korzyść tych leków przemawia możność podawania ich doustnie oraz w zakażeniach odpornych na streptomycynę i penicylinę.

Osobnym zagadnieniem jest leczenie streptomycyną gruźlicy n. moczowo-płciowego. Z chwilą wprowadzenia do lecznictwa streptomycyny uległy zmianie wska-

zania do operacyjnego leczenia gruźlicy nerek. Do niedawna regułą było usuwanie gruźliczo zmienionej nerki, niezależnie od stopnia jej schorzenia, oczywiście, jeśli tylko sprawa była jednostronna. Prześcigano się w precyzji rozpoznawania wczesnych postaci gruźlicy, aby nerkę możliwie szybko wyciąć. Streptomycyna i w tej dziedzinie dokonała przewrotu. Stwierdzono, że przy pomocy streptomycyny udaje się we wczesnym okresie powstrzymać rozwój choroby a nawet obserwujemy gojenie się zmian gruźliczych w nerce, moczowodzie i pęcherzu. W większości wczesnych przypadków znikają prątki Kocha z moczu, jednak ropomocz i objawy dyzuryczne, jak mogliśmy wielokrotnie obserwować ,utrzymują się czas dłuższy. Zmiany gruźlicze w pęcherzu moczowym pod postacią gruzełków i owrzodzeń znikały szybko, jeśli chorą nerkę usunięto.

Natomiast zarówno epididymitis, jak i prostatitis tbc. trudno poddają się leczeniu streptomycyną. Wprawdzie przetoki gruźlicze w skórze moszny goją się, lecz ze względu na dobre wyniki operacyjnego leczenia gruźliczego zapalenia najądrza jesteśmy zwolennikami wczesnego operowania, opierając się na dość dużym materiale z lat ostatnich.

Niewątpliwym postępem, osiągniętym przy pomocy streptomycyny, jest możność uzyskania szybkiego zagojenia się rany po wycięciu nerki gruźliczej. Przed erą streptomycynową byliśmy świadkami, iż w pewnym odsetku przypadków dochodziło do gruźliczego zakażenia rany pooperacyjnej lub do powstania długo niegojących się przetok. Obecnie taką gruźliczą ranę możemy wyciąć w całości i zeszyć pod osłoną streptomycyny i parokrotnie już obserwowaliśmy zadziwiający fakt zagojenia się takiej rany przez rychłozrost (podobny przypadek podał Wesołowski). Wspomnieć jeszcze trzeba o zachęcających wynikach częściowej tylko resekcji nerki z ograniczoną zmianą gruźliczą. Semb, ten sam, który podał metodę ekstrapleuralnej pneumolizy, ogłosił szereg udanych przypadków, w których wycinał jeden z gruźliczo zmienionych biegunów nerki. Również Frumkin z Moskwy w 4 przyp. uzyskał tą metodą wyleczenie. Oczywiście, zabieg taki możliwy jest do wykonania jedynie pod osłoną streptomycyny. Opierając się na posiadanym już doświadczeniu, możemy postawić następujące wskazania do leczenia streptomycyną uro-genitalnej postaci gruźlicy. Będziemy więc podawać streptomycynę w pierwszym rzędzie:

1. w bardzo wczesnej postaci gruźlicy nerki
2. w obustronnej gruźlicy nerek (leczenie paliatywne)
3. w gruźlicy pęcherza moczowego lub gruźlicy jednej nerki.

Wyniki uzyskane w leczeniu gruźlicy narządu moczo-płciowego P. A. S.'em, zbliżone są do wyników, uzyskanych przy pomocy streptomycyny.

4. Chirurgia zachowawcza w urologii

Dążeniem nowoczesnej chirurgii jest możliwie jak największa ostrożność w wykonywaniu zabiegów okaleczających, co znalazło swój wyraz w wysiłkach maksymalnego zachowania chorych narządów, oczywiście, po dokonaniu niezbędnych rękoczynów. Ten „konserwatywny" kierunek chirurgii znalazł też swoje odbicie i w urologii tym bardziej, że wiele zabiegów urologicznych stało się znacznie bezpieczniejsze dzięki zastosowaniu antybiotyków. Jest rzeczą powszechnie znaną, iż usunięcie drogą operacyjną kamienia z nerki bynajmniej nie zabezpiecza przed nawrotem kamicy. Niestety, dość duży odsetek chorych zjawia się po krótszym lub dłuższym czasie ponownie ze złogiem w nerce. Dotyczy to przede wszystkim kamicy nerkowej zakażonej, przebiegającej z ropomoczem. Ponieważ jednak usunięcie źródła zakażenia napotyka na duże trudności w tych przypadkach, w których doszło już do rozszerzenia kielichów nerkowych, są zwolennicy radykalnego postępowania i usuwania takiej nerki wraz z kamieniem. Oczywiście, takie postępowanie dalekie jest od ideału chirurgii zachowawczej. W poszukiwaniu nowych dróg leczenia kamicy moczowej badania poszły w dwóch kierunkach. Zaczęto wykonywać tzw. częściową nephrectomię, usuwając jeden z biegunów nerki wraz z tkwiącym w nim kamieniem. W ten sposób likwidujemy zarówno kamień, jak i potencjalne miejsce nawrotu. Wyniki tych zabiegów są na ogół dobre. Z drugiej strony czyniono poszukiwania za środkiem, który rozpuszczałby złogi powstałe już w drogach moczowych. Tego rodzaju skutecznym środkiem okazał się tzw. płyn „G" o składzie następującym:

ac. citrici 32, 25
magnesii oxyd. (anhydr.) 3,84
natr. carbonici (anhydr.) 4,37
aq. destil. ad 1000,0.

Płyn ten, jak mogliśmy się przekonać na własnym materiale, jest w stanie rozpuszczać kamienie fosforanowe i moczanowe zarówno w miedniczce nerkowej, jak również w pęcherzu. Przepłukując przez szereg dni miedniczkę nerkową poprzez cewniczek moczowodowy, udało się nam rozpuścić złogi bez uszkodzenia samego narządu! (przypadek opisany został szczegółowo w Pol. Tyg. Lek. nr 35/36 z 1950 r).

W okresie eksperymentów laboratoryjnych znajdują się jeszcze próby kruszenia kamieni w drogach moczowych (Traczyk) przy pomocy ultradźwięków. Niezwykle ciekawe

to zjawisko polega na wywołaniu w kamieniu niesłychanie szybkich drgań, przy pomocy fal głosowych o wysokiej częstotliwości, których źródłem jest specjalnie skonstruowany rezonator kwarcowy. Te fale dźwiękowe są poza granicą słyczalności ucha ludzkiego i mają dużą zdolność przenikania. Pod wpływem tych fal kamień fosforanowy wielkości fasoli w ciągu krótkiego czasu rozpada się na drobny pył. Cała trudność polega na dobraniu takich ultradźwięków, które by kruszyły kamienie, nie uszkadzając tkanek.

5. Prostatectomia

Duży postęp mamy do zanotowania w tak ważnej dziedzinie urologii, jaką jest leczenie operacyjne gruczolaka stercza (hypertrophia prostatae). Dotychczasowe metody operacyjne posługiwały się trzema zasadniczymi drogami dotarcia do gruczołu krokowego, a mianowicie drogą kroczową, przezcewkową i przezpęcherzowo-nadłonową.

Prostatectomia perinealis, poza innymi niedogodnościami, ma tę wadę, że w sporym odsetku przypadków pozostają zwężenia cewki, przetoki cewkowe i nietrzymanie moczu. Przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego nie może być uważana za operację doszczętną, gdyż spotykamy się nierzadko z nawrotami cierpienia po tym zabiegu.

Najbardziej rozpowszechnioną operacją była prostatectomia transvesicalis suprapubica czyli operacja Freyera. Sposób ten daje dobre wyniki czynnościowe, jest doszczętny i prosty, jednak wadą tej operacji jest wykonywanie jej nie pod kontrolą wzroku i niemożność opanowania w sposób idealny krwawienia. Również do ujemnych stron tego zabiegu należy rozkładanie operacji na dwa etapy, oddzielone nieraz paroma miesiącami, a także bolesny przebieg pooperacyjny.

W 1945 r. Millin podał sposób usuwania gruczolaka stercza na drodze pozałonowej i pozapęcherzowej, docierając doń przez przestrzeń Retziusa. W tej metodzie nie otwiera się pęcherza, a cała operacja odbywa się pod kontrolą wzroku. Dzięki temu jesteśmy w stanie dokładnie opanować krwawienie i doszczętnie usunąć guz. Zabieg jest względnie prosty, przebieg pooperacyjny gładki, chorzy znoszą operację zadziwiająco dobrze. Śmiertelność jest niższa niż przy innych sposobach i waha się u różnych autorów w granicach 2—6%. Na 48 chorych operowanych na Oddziale Urologicznym Wojskowego Szpitala Klinicznego nie mieliśmy ani jednego zejścia śmiertelnego. Chorzy opuszczali średnio na 7—10 dzień szpital, gdy poprzednie operacje wymagały znacznie dłuższej hospitalizacji. Nic więc dziwnego, że sposób podany przez Millina znalazł wszędzie gorących zwolenników i dzisiaj 80% gruczolaków usuwamy tym sposobem.

Jednakże musimy na tym miejscu stwierdzić, że prostatectomia extravesicalis retropubica nie jest oryginalną koncepcją Millina, gdyż już w 1923 roku radziecki chirurg ze Swierdłowska Lidski ogłosił prawie identyczny sposób operacji gruczolaka stercza. Praca radzieckiego lekarza poszła jednak niestety w zapomnienie. Dlatego też wprawdzie zasługą Millina jest popularyzacja tej metody, pierwszeństwo jednak pomysłu należy bezsprzecznie do chirurga radzieckiego.

Duże doświadczenie nabyte w związku ze stosowaniem operacji Lidskiego-Millina doprowadziło do rozwoju tzw. chirurgii pozałonowej czyli sposobu operowania na drodze pozałonowej. Sposobem tym wykonujemy szereg zabiegów, jak usuwanie całego gruczołu krokowego w przypadkach raka, wycinanie pęcherza, stercza i pęcherzyków nasiennych w przypadkach raka pęcherza oraz wyjmowanie kamieni z gruczołu krokowego. Wysiłkowe nietrzymanie moczu u kobiet operujemy na naszym Oddziale wyłącznie na drodze pozałonowej.

6. Leczenie hormonami

Niewątpliwą ogromną zdobyczą urologii jest wprowadzenie leczenia hormonalnego w raku stercza, który był uprzednio chyba najniewdzięczniejszym w leczeniu schorzeniem narządów moczo-płciowych. Chorzy na raka stercza ginęli względnie szybko wśród bólów, wywołanych głównie przerzutami do kości. Leczenie pr. Rtg, radu i leczenie operacyjne nie dawało wyników zadawalających. Natomiast stwierdzono, iż stosowanie folikuliny i odpowiednich preparatów syntetycznych hamuje rozwój raka, doprowadza do zmniejszenia się guza, ustępują męczące dolegliwości dyzuryczne, poprawia się stan ogólny. Bóle maleją lub ustępują zupełnie, cofają się przerzuty w kościach. Przez szereg lat (najdłuższa nasza obserwacja wynosi 3 lata) udaje się tych chorych utrzymać w znośnych, czasem nawet dobrych warunkach.

Istota działania folikuliny na komórki raka stercza nie jest jeszcze ostatecznie wyjaśniona. Stwierdzono ich zanik, zmniejszenie się ilości figur podziału i zmiany wsteczne tłuszczowe (Szabad).

Równolegle do poprawy stanu chorego obserwujemy spadek poziomu kw. fosfatazy we krwi, zwalnia się opadanie krwinek. Podajemy zwykle 5—25 mg syntofoliny dziennie domięśniowo, chociaż są zwolennicy znacznie większych dawek, jak np. Szapiro z Leningradu, który stosuje dziennie 40—50 mg przez 1—2 miesięcy. Przy dobieraniu dawki hormonu należy kierować się stanem ogólnym, nasileniem objawów oraz poziomem kw. fosfatazy i odczynem Biernackiego.

W ścisłym związku z hormonalnym leczeniem raka stercza stoi zastosowanie wytrzebienia

u tych chorych. Ponieważ są dane, iż androgen pobudza rozwój raka stercza, wykonujemy wytrzebienie, aby usunąć główne źródło tego hormonu, a następnie stosujemy leczenie folikuliną (T. Mazurek).

Mniej zachęcająco przedstawia się zagadnienie hormonalnego leczenia raka pęcherza moczowego. Wprawdzie pewne typy raków, usadowione w pobliżu zwieracza pęcherza i trójkąta moczowodowego czyli tzw. carcinoma vesico-prostaticum, wykazują powinowactwo do raka stercza, jednak wyniki leczenia hormonalnego tych raków dalekie są od dobrych. (Michałowski, T. Mazurek). Udaje się nam na pewien czas zahamować rozwój guza i zatrzymać krwawienie z pęcherza, lecz na naszym materiale nie stwierdziliśmy dłuższego polepszenia. Natomiast zarówno w raku pęcherza, jak i w brodawczakowatości pęcherza uzyskano dobre wyniki, wypełniając pęcherz roztworem promieniotwórczego izotopu, np. fosforu.

7. Nadciśnienie w jednostronnych schorzeniach nerek

Od dawna znany był fakt, że pewnym jednostronnym schorzeniom nerek, jak wodonercze, kamica, torbiel samotna, jednostronny marski zanik nerki itp. może towarzyszyć stały wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Również przeszkody w drogach moczowych, jak kamienie moczowodu, gruczolak stercza i zwężenia cewki mogą przebiegać z nadciśnieniem. Szereg obserwacji klinicznych potwierdza fakt, że z chwilą wycięcia chorej nerki lub usunięcia przeszkody w drogach moczowych ciśnienie krwi wraca na stałe do wysokości prawidłowej. Badania eksperymentalne, głównie Goldblata, wykazały, iż wszelkim stanom niedokrwienia jednej nerki towarzyszy nadciśnienie.

Opierając się więc zarówno na badaniach eksperymentalnych, jak również klinicznych (Bowen, Sabin) przyjęto zasadę dokładnego badania układu moczowego we wszystkich przypadkach nadciśnienia i usuwania ewentualnie chorej nerki. W ciągu ostatniego półrocza obserwowaliśmy dwóch chorych, u których nadciśnienie, utrzymujące się od szeregu lat powróciło do normy po dokonaniu zabiegu operacyjnego na narządzie moczowym. W jednym przypadku mieliśmy do czynienia z wodonerczem na tle dodatkowego naczynia u kobiety ze stałym ciśnieniem skurczowym 180 mmHg, w drugim z gruczolakiem stercza u osobnika z nadciśnieniem 210 mmHg.

Zakończenie

Powyższy przegląd najważniejszych zdobyczy urologii w ciągu lat ostatnich nie wyczerpuje oczywiście całości tematu. Wiele zagadnień wymagałoby obszerniejszego omówienia, z którego dla braku miejsca zmuszony byłem zrezygnować. Starałem się jedynie uwzględnić istotne i jak się wydaje nie przemijające osiągnięcia w dążeniu do niesienia coraz bardziej skutecznej pomocy choremu.

PIŚMIENNICTWO:

1. Bowen A.: J. of Urol. 1950, nr 2. — s. 235—241. — 2. Boylan i Tillisch: J. of Urol. 1948, v. 59, nr 5, s. 931—934. — 3. Chute i Williams: J. of Urol. 1948, v. 59, nr 4, s. 604—613. — 4. Dufour i Mesnards: J. d'Urol. 1949. v. 55. s. 18—21. — 5. Frumkin A.: Chirurgija. 1950, nr 11. s. 91. — 6. Florey M.: Brit. J. of Urol. 1949, v. XXI, s. 296—301. — 7. Goldblatt: J. Exper. Med. 1934. s. 347. — 8. Hock, Wood i Kosiński: J. of Urol. 1950, v. 63, s. 1081—85. — 9. Kopeć M. i Kowalski E.: Pol. Tyg. Lek. 1949, s. 1450—1606. — 10. Lidskii A.: Chirurgija 1950, nr 1, s. 73—85. — 11. Landsberg i Szenkier-Mazurek T.: Neurologia Polska, Księga Pamiątkowa E. Flataua, W-wa 1929. — 12. Mazurek L.: Pol. Tyg. Lek. 1950. nr 35/36, s. 1290—92. — 13. Mazurek-Szenkier Tad.: Referat na Zjeździe Przeciwrakowym. Warszawa 1950. — 14. Michałowski E.: Przegląd Lekarski 1950, nr 7. — 15. Sabin H.: J. of Urol. 1948. v. 59. s. 8—20. — 16. Semb: Acta chir. scand. 1949.— 17. Schmidlapp i Marshall: J. of Urol. 1948, v. 59, s. 599—603. — 18. Szapiro S.: Wiestnik Chirurgii im. Grekowa. T. 70 nr 5, 1950. s.17—23. — 19. Szabad: cytowane wg. Szapiro. — 20. Truc i Laval: Presse Médical. 1950, v. 58, nr 66. s. 1172—73. — 21. Traczyk Z.: Demonstracja na I Zjeździe Urologów Polskich, Warszawa 1950. — 22. Wesołowski, Kopeć, Kowalski: Pol. Tyg. Lek. 1949, nr 52, s. 1595—603. — 23. Wesołowski S. Pol. Przegl. Chirug. 1950, T. XXII. str. 704—709. — 24. Wells Ch.: Brit. J. of Urol. 1949, nr 4. s. 302—317.

Dr JERZY KWAPIŃSKI Otwock

(Z Zespołu Państw. Sanatoriów Przeciwgruźliczych w Otwocku. Dyrektor naukowy: Doc. dr Jan Stopczyk. Dyrektor Sanatorium: Dr M. Skokowska-Rudolf)

O wartości współczesnych związków chemoterapeutycznych przeciw gruźlicy

Współczesna chemoterapia gruźlicy, dzieło ostatnich kilkunastu lat, obejmuje trzy grupy związków chemicznych, wykazujących in vitro, a w pewnych warunkach również in vivo, działanie prątkostatyczne lub prątkobójcze: sulfony, kwas paraaminosalicylowy, tiosemikarbazony. Oprócz tych substancji otrzymywanych syntetycznie w chemoterapii gruźlicy ważną rolę odgrywają antybiotyki, jak streptomycyna, neomycyna i inne, których omówienie ze względu na obszerność tematu odłożyliśmy do oddzielnej publikacji.

Substancja chemiczna prątkostatyczna lub prątkobójcza in vitro nie zawsze jest aktywna in vivo. Każdy lek proponowany dla leczenia gruźlicy powinien posiadać następujące właściwości:

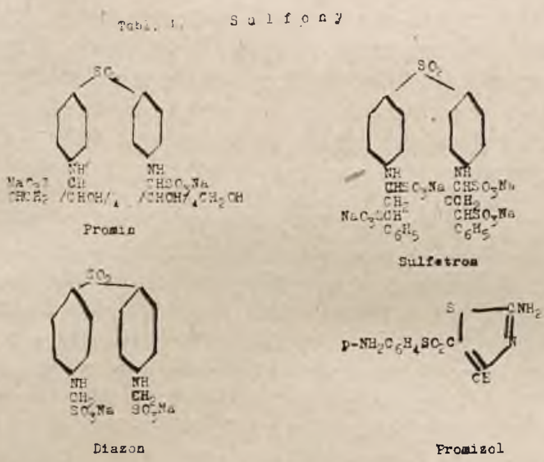
1) powstrzymywanie, zahamowanie lub zwalczanie ustalonego zakażenia gruźlicą u zwierząt doświadczalnych, udowodnione na podstawie porównania czasu przeżycia oraz rozległości i ilości zmian makro- i mikroskopowych u zwierząt leczonych i kontrolnych;

2) tolerancja zwierząt na lek w dawkach skutecznych, stosowanych w okresie kilku miesięcy bez uszkodzenia czynnościowego lub anatomicznego układu krwiotwórczego, nerek i wątroby; duża rozpiętość pomiędzy najmniejszą dawką skuteczną oraz największą dawką tolerowaną;

3) przed przystąpieniem do wypróbowania leku u ludzi należy stwierdzić, że a) nie ma ryzyka dla życia i zdrowia, b) są znane objawy uboczne i posiadane środki zapobiegające tym objawom, c) lek w ustroju ludzkim jest wchłaniany w odpowiednim stężeniu we krwi i zrozumiały jest sposób wydalania.

Sulfony

Są to związki chemiczne pokrewne sulfonamidom, zsyntetyzowane po raz pierwszy w r. 1939. Badania Rista wykazały, że 4 : 4′ dwuaminodwufenylosulfon in vitro działa znacznie silniej prątkostatycznie, niż sulfonamidy, które hamowały wzrost prątków gruźlicy w stężeniach powyżej 5 mg⁰/₀. Spośród bardzo wielu przebadanych sulfonów najskuteczniejsze pod względem działania przeciw prątkom gruźlicy okazały się następujące pochodne dwuaminodwufenylosulfonu: promin, diazon, sulfetron i promizol (sulfon tiazolowy). Strukturalną budowę poszczególnych wymienionych związków chemicznych przedstawia tabl. 1.



Doświadczenia Hoggartha i Martina (39) z dużą liczbą różnych sulfonamidów i sulfonów wykazały, że in vitro bardziej aktywne są związki zawierające uwodorowane jądra pierścieniowe. Wprowadzenie grup betadwuetyloaminoetyloaminowych obniża aktywność poszczególnych sulfonów. Kwas p-aminobędźwinowy znosi działanie prątkostatyczne sulfonów (np. sulfetronu w stężeniu 1 : 5000 — Brownlee i Green (10).

Ogólna charakterystyka grupy sulfonów. In vitro każdy z wymienionych wyżej sulfonów jest prątkostatyczny lub prątkobójczy, zależnie od stężenia (tabl. 2).

Tabl. II. Graniczne stężenia prątkostatyczne in vitro

Typ prątków	Diaminodifenylosulfon	Sulfetron	Promin Promizol	Diazon
ludzki	2^{-4}—2^{-6}	2^{-3} — 2^{-5}	2^{-2} — 2^{-4}	2^{-2}
bydlęcy	2^{-1} — 2^{-6}	2^{-3} — 2^{-5}	2^{-3} — 2^{-4}	

W gruźlicy doświadczalnej świnek morskich i myszek leczenie sulfonami przedłuża okres przeżycia zwierząt, ogranicza, wstrzymuje, a nawet leczy proces gruźliczy. Nie mają jednak one właściwości eliminowania prątków gruźlicy z ustroju. Stężenie sulfonów we krwi wystarczające do powstrzymania rozwoju i rozsiewu prątków gruźlicy zależy m. i. od liczby zakażających drobnoustrojów i od typu prątków (tabl. 3).

Tabl. III. Najmniejsze skuteczne stężenie leku we krwi w mg na 100 ml krwi

Typ prątków	Diaminodifenylosulfon	Sulfetron
ptasi	0,14	0,22
bydlęcy	19—75	55—110
ludzki	19—75	55—110

Substancja macierzysta 4 : 4′ — dwuaminodwufenylosulfon, zsyntetyzowany w r. 1908 przez Fromma i współpracowników, jest również prątkostatyczna (wskaźnik infekcji u leczonych 12,1 — 14,1, u nieleczonych 71,4 — 76,4 — Feldman, Hinshaw, Moses — 26). U ludzi substancja ta zastosowania nie znalazła z powodu bardzo dużej toksyczności i tworzenia methemoglobiny.

Spośród 39 świnek morskich leczonych prominem zdechło 24% zakażonych zwierząt; sekcyjnie stwierdzono u nich uogólnioną, niepowikłaną gruźlicę. U reszty zwierząt doświadczalnych po ukończeniu leczenia prominem sekcja wykazała: u 28⁰/₀ małe, miejscowe ogniska w śledzionie, wątrobie i płucach; u 48⁰/₀ zmian gruźliczych nie stwierdzono. Wszystkie świnki kontrolne zdechły na uogólnioną gruźlicę. Nieco gorsze wyniki uzyskano w leczeniu zakażonych zwierząt diazonem (Olson, Thompson — 63). Diazon pod względem chemicznym jest bardzo podobny do prominu, a różni się tym, że dwie grupy glukozy wchodzące w skład prominu zastąpione są w diazonie dwiema grupami formaldehydowymi oraz wartościowość siarki jest niejednakowa w obu związkach.

Promizol podawano zwierzętom w pokarmie w stężeniu 0,25—1⁰/₀, zaczynając po kilku dniach po zakażeniu. Osiągnięto stężenie we krwi 2,8—6,4 mg⁰/₀. W okresie doświadczenia z grupy kontrolnej zdechło 80⁰/₀ świnek, pośród leczonych 19%. Sekcyjnie u świnek kontrolnych

stwierdzono przeważnie uogólnioną gruźlicę, natomiast z grupy 20 świnek leczonych tylko u 5 wykryto minimalne zmiany gruźlicze w narządach (Feldman, Hinshaw i Mann — 28).

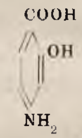
Brownlee i współpr. (2) leczyli sulfetronem myszki zakażone szczepem bydlęcym, podając im w diecie 2% sulfetron (około 0,6 g dziennie). Stężenie we krwi wynosiło 5 mg%. Okres przeżycia wynosił u zwierząt nieleczonych przeciętnie 45 dni, u leczonych — 77 dni. U myszek leczonych stwierdzono na sekcji znacznie mniej i drobniejsze zmiany gruźlicze, niż u nieleczonych. W grupie myszek, u których przerwano leczenie, u 3 sekcja wykazała gruźlicę uogólnioną, u 3 — poważne zmiany. W wypadku przedwcześnie zakończonego leczenia sulfetronem nastąpił nawrót gruźlicy o charakterze prosówki.

U ludzi pochodne dwuaminodwufenylosulfonu nie znalazły większego zastosowania z powodu zbyt wielkiej toksyczności, większej, niż w stosunku do zwierząt doświadczalnych (sinica, niedokrwistość, zapalenie skóry, żółtaczka, powiększenie śledziony — objawy prowadzące często do zejścia śmiertelnego). Toksyczne właściwości sulfonów spowodowane są tym, że związki te w ustroju ulegają hydrolizie, rozkładając się do macierzystego dwuaminodwufenylosulfonu, substancji bardzo trującej. Z tych względów w medycynie można stosować sulfony tylko przez krótki okres czasu bez przerwy. Stosunkowo lepsze wyniki osiąga się przy pomocy miejscowego leczenia sulfonami, niż w leczeniu ogólnym (Brouet, Cobbet — 3).

Dawki: promin, promizol i diazon 1—4 g dziennie stężenie we krwi 1—3 mg%), sulfetron 6—9 g dziennie zaczynając od 3—4 g (stężenie we krwi 7,5—10 mg%). Wyniki leczenia sulfonami są nie przekonywujące, uzyskiwano poprawę głównie objawową. Hinshaw, Pfuetzke i Feldman (38) lecząc 20 osób prominem uzyskali kliniczną i radiologiczną poprawę u większości osób chorych na znacznie lub średnio posuniętą gruźlicę płuc; nawrót u 3 osób; 8 osób bez poprawy. Pomyślniejsze są wyniki leczenia inhalacyjnego owrzodzeń oskrzeli (Edlin, Bobrowitz, Saffard i Buttler). W niektórych wypadkach skuteczne było leczenie sulfetronem. Na 126 osób chorych na gruźlicę płuc różnego typu, przeważnie rozpadową, poprawę zauważono u 55 chorych, bez zmian u 22, pogorszenie u 13, a 18 osób zmarło. Poprawa dotyczyła przede wszystkim stanu podmiotowego chorego, wagi ciała, odczynu opadania krwinek i pewnego spadku ciepłoty. W niewielkim odsetku przypadków nastąpiło odprątkowanie plwocin. Poprawę w obrazie radiologicznym stwierdzono zaledwie u około 15% leczonych osób. Lincoln i Kirmse (54) leczyli promizolem gruźlicę prosówkową i gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wyniki leczenia były w większości wypadków niepomyślne. Spośród 10 chorych na prosówkę 5 zmarło, u 5 natomiast nastąpiło wyleczenie i w okresie 2—4 lat obserwacji nie zauważono nawrotów. Benson i Goodman (11) leczyli 22 chorych na gruźlicę płuc diazonem w ciągu 120—160 dni i tylko u 4 osób stwierdzili pewną poprawę. Dwaj chorzy zmarli w czasie leczenia.

Z doświadczeń niektórych badaczy wynika, że sulfony i streptomycyna wzajemnie się wzmagają. Z dobrym skutkiem leczono gruźlicę narządową, stosując streptomycynę z sulfetronem. Ten ostatni lek można uważać za sulfon z wyboru, ponieważ obok stosunkowo większej aktywności sulfetron odznacza się najniższą toksycznością. Szczury w diecie przewlekłej znoszą: 3—5% stężenie sulfetronu, 0,8% prominu i 0,2% diaminodifenylosulfonu. Część badaczy twierdzi, że sulfetron nie ulega hydrolizie do dwuaminodwufenylosulfonu. Stężenie prątkostatyczne sulfetronu jest niższe, niż prominu, aczkolwiek wagowo promin zawiera więcej dwuaminodwufenylosulfonu niż sulfetron.

Kwas para-aminosalicylowy (PAS)



PAS, kwas 4-amino- 2-hydroksybędźwinowy (wzór sumaryczny: $C_7H_7NO_3$) w stanie oczyszczonym jest białym, krystalicznym proszkiem. łatwo rozpuszczalnym w rozcieńczonych zasadach lub w roztworze dwuwęglanu sodu, słabo rozpuszczalnym w zimnej wodzie. Ogrzewanie np. do 100—120° powoduje częściowo rozpad PAS-u. Związek ten rozkłada się również w roztworach kwaśnych w ciepłocie pokojowej, jest natomiast względnie stały w roztworach zasadowych (pH 7,0—8,4). Nasze badania wykazały, że w pewnych stężeniach szereg związków chemicznych działa inaktywująco na PAS. m. i.: HCl w stężeniu końcowym 1 : 2000, NaCl 1 : 100—125, NH_4OH 1 : 100, NaOH 1 : 40, alkohol metylowy i etylowy 1 : 50. Pod działaniem światła i powietrza PAS szybko ciemnieje. PAS można wyjaławiać bez wyraźnego rozbicia cząsteczki lub zmiany barwy, jeśli uprzednio proszek odwodnimy w 100—110° przez 1½ godziny. Bezwodny proszek jest hygroskopijny.

Kwas para-amino-będźwinowy znosi zupełnie tuberkulostatyczne działanie PAS-u w stężeniach równomolarnych (J. Lehman 42). Ivanovics (89) zbadał, że 1 mol kwasu p-amino-będźwinowego zobojętnia działanie 3 moli PAS-u. Kwas p-amino-będźwinowy jest środkiem pobudzającym i czynnikiem wzrostowym prątków gruźlicy, PAS wstrzymuje jego

działanie, przyczyniając się do zahamowania rozwoju prątków.

In vitro prątkostatyczne działanie wywiera PAS w stężeniach 0,6—1 mcg na ml pożywki (Dye i Weiser, Delaude, Karlson i współpr. — 33).

Doświadczenia Karlsona, Delaude'a, Feldmana i Carra (40) oraz Karlsona i Feldmana wykazały, że PAS podawany w diecie w ilości 2—4% wyraźnie wstrzymuje gruźlicę wywołaną doświadczalnie u świnek morskich. Podczas gdy u świnek nieleczonych stwierdzono gruźlicę uogólnioną, w grupie leczonych tylko u kilku świnek sekcja wykazała obecność bardzo małych zmian w śledzionie i węzłach chłonnych. Świnki zakażone szczepem prątków gruźlicy opornym na działanie PAS-u zachorowały na gruźlicę uogólnioną, nie poddającą się działaniu PAS-u. Najlepsze wyniki osiągano wówczas, gdy leczono zwierzęta PAS-em i streptomycyną po 2 mg dziennie.

Doświadczenia wykonane na szczurach wykazały, że PAS szybko ulega wchłonieniu i wydzieleniu z moczem. 80% leku wydala się po 4 godzinach. W tkankach wcale się nie gromadzi lub w bardzo małej ilości. Jeżeli stężenie PAS-u we krwi wynosi 40—100 mg/litr, wówczas około 50—60% leku jest związany z białkami, zwłaszcza z albuminą.

U człowieka po pojedynczej dawce doustnej poziom leku we krwi osiąga szczyt około 10 mcg/ml w ciągu 1—2 godzin i spada stopniowo przez 4 godziny. W okresie pierwszych 10 godzin po zażyciu PAS-u 85% leku wydala się z moczem.

Dawkowanie. Stosowane doustnie dawki PAS-u są wysokie i wynoszą od 7,2—23 g dziennie, przeciętnie 10—14 g, podzielonych na 4 lub więcej części, przez okres 90—150 dni lub dłużej. Wielu klinicystów zaleca rozpoczynanie leczenia od mniejszej dawki np. 5 g dziennie i zwiększanie jej stopniowo aż do 15 g. Zalecane jest również dożylne wstrzykiwanie PAS-u w 20% roztworze nastawionym do pH 7,35 z heparyną (Barclay — 12). Uzyskiwano stężenie we krwi do 40mg%. Nie zauważono stwardnienia żył po zastrzyku, czas krzepnięcia jednak przedłużał się. Korzyść tej metody jest również ta, że unika się uczucia nudności u chorego. U niektórych chorych PAS wywołuje bowiem podrażnienie przewodu pokarmowego po doustnym zażywaniu, przejawiające się nudnościami, wymiotami, biegunkami itp. W tych wypadkach dodanie do leku soków, kakao, zmiana postaci leku, sposobu stosowania, dawkowania itp. usuwa niepożądane objawy. PAS-u można używać w postaci proszku (kapsułki lub w roztworze), w tabletkach i granulkach oraz w postaci maści z euceryną.

Po 17 dniach leczenia prątki gruźlicy wykazują prążkowanie, ziarnistości i rosną słabo na podłożach. Niektóre szczepy stają się oporne np. 50—100 razy oporniejsze po 4 miesiącach leczenia (Madigan, Griffith — 61).

Boger, Beatty i Pitts (16) opisali środek nazwany „Benemid", p-/di-n-propylosulfanylo/-benzoesowy kwas, który stosowany doustnie powoduje dwukrotnie większe stężenie PAS-u we krwi. Po pojedynczej dawce 1—2 g tego środka stężenie PAS-u we krwi zwiększa się na okres 8 godzin.

Wyniki leczenia. Na ogólną liczbę 1350 chorych na gruźlicę płucną i pozapłucną, z przewagą postaci ciężkich, serowato-jamistych poprawę w ogólnym stanie osób leczonych PAS-em stwierdzono u około 800 chorych (58%), radiologicznie pewną poprawę zaobserwowano u około 230 osób (+17%). Korzystne zmiany w stanie klinicznym chorych wyrażały się następująco:

1) obniżenie się ciepłoty przeważnie do normy — w ciągu 1—3 tygodni leczenia PAS-em

2) poprawa apetytu i w związku z tym wzrost wagi ciała, często o 10 kg w ciągu 4—6 miesięcy

3) poprawa w odczynie opadania krwinek czerwonych

4) zwiększenie się ilości hemoglobiny

5) znikanie prątków z plwociny — w 12—38% wypadków

6) bardzo znaczne polepszenie poczucia chorych.

Wrażliwość na tuberkulinę u chorych leczonych PAS-em wzrastała.

W przeciwstawieniu do niewątpliwie korzystnego działania tego leku na objawy kliniczne chorych w okresie leczenia wpływ PAS-u na zmiany gruźlicze wydaje się raczej niewielki lub niepewny. Wymieniony wyżej stosunkowo nieznaczny odsetek poprawy w obrazie radiologicznym podany został sumarycznie na podstawie obserwacji różnych autorów (np. tabl. 4), przy czym najpomyślniejsze wyniki leczenia opisali autorzy szwedzcy. Doniesienia z piśmiennictwa innych krajów wyrażają się natomiast przeważnie sceptycznie co do leczniczego działania PAS-u na zmiany gruźlicze zwłaszcza na przewl. gruźlicę płuc i odnosi się wrażenie, że tylko w bardzo nielicznych wypadkach poprawę radiologiczną zawdzięczano swoistemu działaniu tego leku. Stosunkowo częściej pod wpływem leczenia PAS-em osiągano poprawę w wysiękowej, świeżej lub drobnoguzkowej postaci gruźlicy płuc oraz w leczeniu ropniaków opłucnej i ropni gruźliczych. W gruźlicy płuc PAS należało by w ogóle uważać za środek pomocniczy, dzięki któremu w niektórych wypadkach można doprowadzić chorych do stanu umożliwiają-

cego leczenie uciskowe lub chirurgiczne (Bo Cartensen — 34).

Leczenie miejscowe wlewkami PAS-u w roztworze 5—10% wpływało korzystnie na ropniaki opłucnowe swoiste, przetoki gruźlicze, owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, krtani, jamy nosowo-gardłowej itp.

Opisywane przez niektórych badaczy (Bo Cartensen, Lehman) zniknięcie jam w płucach pod wpływem leczenia PAS-em było albo krótkotrwałe albo polegało raczej na zatarciu się sylwetki jamy w obrazie radiologicznym.

Objawy toksyczne towarzyszą stosunkowo rzadko leczeniu PAS-em: nudności, wymioty, utrata apetytu, biegunki ustępowały szybko po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku. Opisano wypadki idiosynkrazji w stosunku do PAS-u, uszkodzenie nerek wywołane tym lekiem, hipoprotrombinemię, niedobór witaminy K i potasu (De Clayley — 45).

Leczenie kombinowane. Próbowano stosować leczenie PAS-em i streptomycyną i przekonano się, że oba te leki razem działają niekiedy skuteczniej, niż każdy z nich używany oddzielnie (Windstrom, Svedberg — 78). Obserwacje wskazują, że PAS opóźnia lub zapobiega powstawaniu streptomycynooporności.

Loeffler (85) uzyskał pomyślne wyniki leczenia gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przy następującym sposobie: 2% roztwór PAS-u zbuforowany kwaśnym dwuwęglanem sodu do pH 7,35 z heparyną dożylnie po 2000 ml dziennie przez 6 tygodni; potem PAS doustnie po 14—16 g dziennie przez długi okres czasu; jednocześnie streptomycyna w zwykłych dawkach śródmięśniowo i dokanałowo. Mając w leczeniu i 8- 12- miesięcznej obserwacji 9 dzieci Loeffler uzyskał w 8 przypadkach kliniczne wyleczenie, 1 dziecko zmarło. Dobre wyniki mieli również inni klinicyści, np. Boger, Beatty i Pitts (16), którzy leczenie streptomycyno-PAS-owe uważają za najskuteczniejszy sposób postępowania przy zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Zalecają oni następujące dawkowanie: 1) streptomycyna śródmięśniowo 0,5×2 dziennie przez 2 miesiące, potem 0,5×1 przez 4 miesiące 2) streptomycyna dokanałowo 100 mg dz. w 1. tygodniu, 50 mg dz. od 2 tygodnia, 50 mg dz. w 2 m-cu, 50 mg 2 razy tygodniowo w 3. miesiącu, 50 mg 1 raz w tygodniu w 4. miesiącu. 3) PAS 30—40 g dziennie dożylnie w 2 l soli fizjologicznej z 2 amp. heparyny 1 miesiąc, potem doustnie po 14 g dziennie.

Inne sposoby leczenia kombinowanego, jak np. PAS + sulfony są bezwartościowe. Według obserwacji Nittiego i Curciego (90) po zmieszaniu sulfonamidów z PAS-em tworzył się w probówce mikrokrystaliczny osad.

Oporność względem PAS-u występuje rzadko, zdarzają się jednak wypadki nabytej oporności prątków gruźlicy w toku zwłaszcza przedłużonego leczenia. Delaude, Karlson, Carr i współpr. (33) wyhodowali szczepy prątków gruźlicy od chorego po 157—251 dniach leczenia, które rosły w stężeniach PAS-u 1,6—6,4 mg/100 ml. Bo Cartensen (34) wyhodował szczepy oporne na 15 mg PAS-u na 100 ml pożywki.

Tiosemikarbazony

Tb I/698 (4-acetylo-amino-benzaldehydo-tiosemikarbazon) został zsyntetyzowany przez Benischa, Mietscha i Schmidta. W Polsce związek ten zsyntetyzował Supniewski pod nazwą ATB.

Wzór strukturalny:

$$CH_3 . CO . NH \langle\ \rangle CH = N . NH . \underset{\underset{S}{\|}}{C} : NH_2$$

Oprócz TBI/698 próbowano zastosować w medycynie inne pochodne tiosemikarbazonu, np.:

TbII/242

$$CH_3O \langle\ \rangle CH = N . NH . \underset{S}{C} : NH_2$$

TbIII/1374

$$C_2H_5 . . SO_2 \langle\ \rangle CH = N . NH . \underset{S}{C} : NH_2$$

oraz TbIV i TbVI, które okazały się mniej skuteczne niż Tb I.

Donovick, Pansy, Strykel i Bernstein (31) przebadali szereg alkylowych pochodnych kwasu tiokarbaminowego i stwierdzili, że na ogół alkylowane pochodne są bardzo aktywne in vitro przeciw prątkom gruźlicy. Nieco mniej skutecznie działają tiosemikarbazony z rodnikiem alkylowym, natomiast alifatyczne pochodne karbazonów są na ogół nieczynne.

Podobne doświadczenie przeprowadzili in vivo Haure, Bernstein, Donovick (93). Badacze ci przekonali się, że spośród około 100 różnych pochodnych tiosemikarbazonu aktywne in vivo były jedynie związki podstawione w pozycjach para do tiosemikarbazonów benzaldehydowych. Szereg podstawionych grup od najbardziej aktywnych jest następujący: etylosulfonylowa, izopropylowa, aminowa, acetamidowa, dimetyloaminowa, sulfanylowa, emtoxy — grupa. Do zupełnej utraty aktywności in vivo przyczyniały się następujące operacje chemiczne: 1) zastąpienie siarki tlenem 2) zastąpienie siarki azotem 3) zastąpienie końcowej grupy NH_2 grupą SCH_2 4) podstawienie grupy alkylowej zamiast 1 atomu H przy S 5) podstawienie końcowej grupy aminowej inną grupą. Nie stwierdzono ilościowej zależności pomiędzy przeciwprątkowym działaniem in vitro i in vivo tosemikarbazonów.

Tabl. IV. Leczenie PAS'em — zestawienie przypadków z piśmiennictwa

przyp. Ilość	Rodzaj	Dawka	Wyniki leczenia	Autor
378	gruźl. płuc, 74% jamista, 55 wypadków gruźl. jelit	14 g dziennie w 4—6 dawkach	Obniżenie ciepłoty do wysokości prawidłowej, poprawa OB. Zmniejszenie ilości odkrztuszonej plwociny, poprawa wagi. Rtg: regresja w 42% po trzech tygodniach leczenia.	Vallentin, Fornell. Beskow, Carstensen, Thune, Helleberg, Lehman Tubercle 1950, 31/1, 2—10.
11	gruźl. oskrzeli		Leczenie miejscowe skuteczniejsze, niż inhalacja (20—30', 5—10 ml. 10% roztworu).	
15	przetoki gruźlicze	10% maść PAS'owa — lub 2,8% roztwór	Poprawa w 3, nawrót w 10, bez zmian w 2 przypadkach.	
8	ropnie i ropniaki gruźlicze	wstrzykiw. 10% PAS'u, maść 10 — 20%.	Szybkie zniknięcie ropnia i zbliznowacenie.	Wilhelmi Schweiz. Mediz. Wchschr. 1950. 80/5. 107.
14	gruźlica rozpływna skóry	10% PAS do opatrunków lub miejscowo	Poprawa nie zawsze przekonywująca.	
14	gruźlica narządu wzroku	doustnie 12 g przez 5 dni, lub doustnie i domięśn. w 2,8% roztw.	Poprawa lub całkowite wyleczenie w 9 przypadkach.	
34	gruźlica płuc i pozapłucna	11—15 g dziennie w cyklach po 2 tyg. z przerwą 1-tygodniową	Najlepsze wyniki w wysiękowych i drobnoguzkowych, świeżych wypadkach. W zap. opłucnej i ropniakach poprawa po leczeniu miejscowym. PAS nie powodował odprątkowania.	Petragnani Exc. Med. Tub. 1950, 8, 1749.
30	„	10—14 g dz.	Poprawa poczucia w 60%. Obniżenie ciepłoty w 80%, zmniejszenie kaszlu i plwociny ponad 50% przyp. Rtg: poprawa w postaci wysiękowej, włóknisto-jamista i wrzodziejąca bez wyników.	Fasano i Tarozzi Exc. Med. Tub. 1950, 9, 1818.
19	gruźlica płuc jamista	12—18 g 1—7 mies.	U 10 poprawa, jednak prątki z plwociny nie znikały.	Difs Exc. Med. Tub. 1950, 9, 1819.
46	gruźlica płuc		Poprawa, zwłaszcza w postaci wysiękowej, zmniejszenie wielkości jamy, czasem zniknięcie prątków z plwociny.	Gerrits Exc. Med. Tub. 1949, 12, 1905.
10	gruźlica płuc przeważnie zaawansowana	25 g dz. przez 6 dni w tyg.. 3 miesiące	U 7 klin. poprawa, u 2 b. z. 1 pogorszenie. Rtg. u wszystkich chorych oznaki poprawy, tylko 2 przypadki poprawy jednak można uważać za powstałe wyłącznie pod działaniem PAS'u.	Donaldson (37)
11	gruźlica płuc jamista, 1 rozsiew, 1 wysiew opłucn.	10% r. wodny, 15 g dz. po 3 g co 3 godz. przez 12 do 15 tyg.	Ogólna poprawa u 1 pacjenta, u niektórych chorych nieznaczna poprawa w obrazie rtg., bez wpływu w gruźlicy z rozsiewem. Biorąc pod uwagę działanie samego leku, wyniki zawodne.	Horne (36)
9	gruźlica płuc włók.-serowata	23 g dziennie, co 7 d. przerwa	Ani w jednym wypadku nie było poprawy klinicznej i radiologicznej.	Sunners (82)
37	gruźlica płuc przeważnie ostra i obustronna	20—30 g dz. Poziom w krwi 11—17 mg %	Poprawa objawowa, nieznaczna poprawa w obrazie rtg. Korzystnie zmieniony stan ogólny chorych umożliwia leczenie zapadowe.	Nagley i Logg (66)
130	gruźlica płuc	400—800 g. ogólna dawka	Poprawa ogólna u 95 chorych: zmniejszenie kaszlu, plwociny w 70%, u 20 pacjentów ustąpienie prątków z plwociny.	Carriagi (22)
14 8 dzieci 6 dorosł.			Ogólna poprawa wyraźna, wpływ PAS'u na zmiany anatomiczne w płucach nie udowodniony. Zespół pierwotny pod wpływem PAS'u wykazywał wyraźną poprawę w obrazie radiologicznym.	Scarzella
150	gruźlica płuc i oskrzeli	poprawa kliniczna znaczna	Poprawa kliniczna znacznego stopnia.	Duncan, Roberts, Laney (23)
22	„		U 14 poprawa objawowa, u 12 radiologiczna.	Dooneif i Buchberg (24)

Ilość przyp.	Rodzaj	Dawka	Wyniki leczenia	Autor
94	gruźlica płuc i oskrzeli	10 g dz. 3 mies.	U większości chorych poprawa ogólna. W porównaniu z 82 osobami kontrolnymi nie leczonymi poprawa radiologiczna u 3-krotnie większej ilości osób leczonych PAS'em.	Bernheim. Lehman. Rosdhal
300	gruźlica płuc i pozapłucna	10—18 g dz. w 5—7 częściach	Dobre wyniki w gruźlicy płuc ze świeżymi zmianami wysiękowymi, dość dobre w przewlekłej gruźlicy płuc, krtani i oskrzeli. U 16 pacjentów zamknięcie cavum w czasie leczenia, po kilku miesiącach jamy ukazały się jednak na nowo u 8 pacjentów.	Bo Cartensen (34)
12	ropniaki opłucnej gruźlicze	Po aspiracji ropniaka PAS do opłuc. 10 ml 20% r. co tydz.	We wszystkich przypadkach rozrzedzenie ropy, ale nie wiadomo napewno, czy pod wpływem PAS'u. U 3 pacjentów zupełne rozprężenie płuca, u 7 po 2 mies. pozostało trochę ropy, u 2 zniknięcie prątków po 2 miesiącach.	Simpson (81)
37	gruźlica płuc		Ustąpienie stanu toksycznego i gorączki, poprawa ogólna. Redukcja cieni radiologicznych w 50%. Najlepsze wyniki u 9 pacjentów uprzednio leczonych streptomycyną.	Rossini, Lupachini
15	gruźlica krtani wikłająca gruźlica płuc	12—14 g dziennie częściowo inhalacje.	Wyleczenie w 13 przypadkach.	„
22	wtórna gruźlica jelit		U 11 osób zupełne cofnięcie się zmian, zaznaczona regresja u 7, 4 nie kontrolowane radiologicznie (z tych 3 zmarły).	Kallquist (46)
22	„		Kliniczne objawy ustąpiły u 19 osób po 2—4 tygodniach. Rtg: poprawa u 5 chorych.	Carsten Spoelin

Tiosemikarbazon TbI/698 jest żółtym proszkiem o gorzkim smaku. Punkt topliwości +233°. Nie rozpuszcza się w wodzie (w 100 ml wody w 20° rozpuszcza się zaledwie 0,0088 g). W małym stopniu rozpuszcza się w acetonie, chloroformie i w surowicy, dobra jest rozpuszczalność w roztworze antypiryny, formamidu i glikolu propylenowym. In vitro wstrzymuje wzrost prątków gruźlicy w stężeniu około 1 mcg/ml pożywki. W większych stężeniach jest bakteriobójczy. Prątki gruźlicy wyrodnieją pod wpływem tiosemikarbazonu: pojawiają się formy nitkowate lub rzęskowe, prątki o ciałkach biegunowych, często następuje rozpad na ziarenka.

TbI wpływa leczniczo na gruźlicę doświadczalną myszek, przedłużając okres przeżycia zwierząt leczonych (grupa leczona 40 dni, kontrolna 30 dni) oraz zapobiegając rozszerzaniu się gruźlicy w narządach (B e r n s t e i n, D o n o v i c k — 31 i inni). U myszek leczonych TbI na sekcji stwierdzono tylko nieznaczne zmiany gruźlicze w narządach po skończeniu doświadczenia (S t e i n b a c h, B a l k e r — 87). Zwierzęta znoszą dawkę 40 mg/kg wagi ciała; po dawce 60 mg/kg zwierzęta giną wskutek uszkodzenia wątroby, nerek i nadnerczy.

U ludzi chorych na gruźlicę TbI używa się w dawkach: dla starszych 0,05—0,3 g, przeciętnie 0,15 g na dobę, dla dzieci 30—125 mg dziennie. Po dziennej dawce 100 mg cała ilość leku wydala się z ustroju w ciągu 24 godzin. Leczenie TbI powinno trwać kilka miesięcy lub dłużej, aby uniknąć nawrotów. Stosowane ogólne dawki dochodziły do 120 g w ciągu 480 dni (K l e e — 49) lub 160 w ciągu 18 miesięcy.

Miejscowo TbI stosuje się w dawce 0,1—0,2 g w 10—20 ml roztworu fizjologicznego.

Oprócz TbI w medycynie używa się preparatu TbI/698/E, który składa się z tiosemikarbazonu i eleudronu w równej dawce, najczęściej w tabletkach zawierających po 0,25 g każdej substancji. Niektóre obserwacje zaczerpnięte z piśmiennictwa podane są w krótkim streszczeniu na tablicy.

Z obserwacji klinicznych wynika, że tiosemikarbazon działa korzystnie przede wszystkim na stan ogólny chorych na gruźlicę. Wpływając nieswoiście na białka krwi TbI powoduje zwolnienie odczynu opadania krwinek w ciągu 2 tygodni leczenia. Pod wpływem TbI zmniejsza się wrażliwość na tuberkulinę. Działanie antyalergiczne ujawnia się również w nieswoistych obrzękach alergicznych (K o r b — 92). Pod wpływem tiosemikarbazonu prątki ulegają zwyrodnieniu, tracą cechę kwasooporności i trudniej barwią się fuksyną karbolową. Dokładne badania wykazały, że TbI zapobiega tworzeniu się ognisk gruźliczych oraz rozszerzaniu się choroby. W ogniskach już istniejących w ustroju chorych na gruźlicę stwierdza się w okresie leczenia granulację, włóknienie i bliznowacenie. Działając na międzymózgowie

Tabl. V. Leczenie Tb I/698 — zestawienie przypadków z piśmiennictwa

Ilość przyp.	Rodzaj	Dawka	Wyniki leczenia	Autor
233	gruźlica płuc pierwotna, gr. ostra, prosówk. przewlek. itd.	najmniej 8 tygodni	Wyleczenie 24 przypadków gr. popierwotnej; zahamowanie przewlekłej krwiopochodnej gruźlicy u 20 na 23 osoby leczone; pomyślne wyniki w 4 przypadkach na 7 serowaciej. zapal. płuc, korzystne działanie we wczesnych naciekach, wyleczenie zmian w krtani i w jelitach; zahamowanie w procesach wytwórczo-wysiękowych jamistych. W wypadkach postępujących większość pacjentów zmarła. W postaci włóknistej u 11 na 13 osób poprawa w stanie ogólnym.	Kuhlmann i Knorr (91)
100	gruźlica płuc	6,4—13,6 g dawka og.	U 37 osób regresja, 46 bez zmian, 17 dalszy postęp choroby w ciągu kilku miesięcy; u 18 chorych ustąpienie zmian rentgenologicznych.	Renner i Bich (Exc. Med. Tub. 1950, 9, 1823).
33	gruźlica płuc i krtani		Szczególna skuteczność w gruźlicy krtani; w 14 wypad. poprawa procesu w płucach.	Shurmann i Radenbach (69)
60	gruźlica płuc		U 6 poprawa, 8 pogorszenie, w tym 3 wypadki rozsiewów w czasie leczenia 46 za krótki okres obserwacji.	Buchholz i Junemann (Exc. Med. Tub. 1950, 6, 1083).
5	gruźlica jelit	0,0625—0,1875 g dziennie	U 4 kliniczne i radiologiczne wyleczenie, u 1 osoby poprawa.	
14	gruźlica krtani		7 wyleczeń, 6 poprawa, 1 b. z.,	
2	gruźlica jamista		Leczenie bezskuteczne.	
7	ropniaki opłucnej	przemyw. roztw. Tb I.	U 5 osób poprawa, 1 — gruźlicze owrzodzenie języka. Po 6 tygodniach leczenia miejscowego — wyleczenie.	
5	ropniaki opłucnej	ogółem 1—4,5 g w ciągu 10—54 dni	Po nakłuwaniu i przemywaniu 10 ml 2% roztworu Tb I co 2 dzień ropa zamieniła się w płyn serowaty i zniknęły prątki gruźlicy.	Roth (Exc. Med. Tub. 1950, 7, 1344).
3	gruźlica opon	dożylnie, domięśniowo, dokanałowo	Wszyscy pacjenci zmarli po 14—25 dniach.	Rodenbach
61	gruźlica dzieci	30—125 mg dziennie doustnie przez kilka miesięcy	Dobre wyniki tylko w gruźlicy pozaopłucnej.	Catel (Monatschr. . Kinderheilkunde Catel
125	gruźlica płuc, przypadki ciężkie	0,25 g i stopniowe zwiększanie dawki do 2×0,25 przez 8 tygodni, po 4 tyg. powtórzenie. Długość kuracji czasem powyżej roku.	Waga ciała: w 76 przyp. zwiększenie, 35 spadek, 14 b. z. Plwocina: u 80 zmniejszenie lub zniknięcie, 18 zwiększenie, u reszty b. z. Zniknięcie prątków u 37 osób. Rtg.: u 80 wyraźna poprawa, 27 zniknięcie jam, u 1 — zniknięcie wielu jam, 22 pogorszenie, 9 zmarło.	Kuhlmann i Knorr Exc. Med. Tub. 1949, 4, 51.
42	gruźlica płuc		Poprawa u 22, 5 b. z. 6 pogorsz. 11 — zgon.	Clay (47)
60	„	2×0,1 lub 0,125	U 47 znaczna ogólna poprawa. Rtg: prawdopodobna poprawa w połowie przypadków. Poza tym kliniczne wyleczenie 5 przypadków gruźlicy jelit, 4 przetok gruźliczych, 2 na 5 gruźlicy krtani.	Knuechel, Kienle, Schretzmann
77	„		Poprawa w 81,8% przypadków.	Wedekind — EMT 1950, 2234.
50	gruźlica płuc jamista o b. złej prognozie.		U 30% pacjentów przemijająca poprawa.	Malluche (Bull. Hyg. 1950, 25, 3, 252).
40	gruźlica płuc	od 0,025 g zwiększając zwolna do 0,1—0,15 g	U 32 podmiotowa poprawa, u 10 z nich rtg. poprawa, u 8 zupełne niepowodzenie.	Hohenner i Linke (Bull. Hyg. 1951, 25, 3, 253
117	gruźlica płuc	0,05 g 1 × dziennie do 4 × dz.	U 54,7% poprawa wagi, 37,9% zniknięcie gorączki. W obrazie radiologicznym wyraźnej poprawy nie stwierdzono, ale jamy jakby mniejsze.	Sturm (Deutsche med. Wchschr. 1949, 74, 23, 726).
61	gruźlica płuc. krtani i jelit		U większości chorych poprawa ogólna. Wyleczenie owrzodzeń krtani, poprawa radiologiczna gruźlicy jelit.	Schmidt, Hahn (Deut. med. Wchschr. 1949, 74, 4, 118—121).
41	gruźlica krtani	1—2 × po 0,25 g dziennie	32 wyleczenia, bezgłos ustąpił po 4—5 dniach leczenia. Poważniejsze formy wyleczono po 10—20 tygodniach. Formy przewlekłe reagują gorzej niż świeże.	Stutz (Exc. Med. Tub. 1949, 2352

TbI zmienia sympatykotoniczny, wysiękowy, czynny okres choroby na parasympatykotoniczny, odtwórczy, leczniczy (Nawrocki).

Najlepsze wyniki leczeniem tiosemikarbazonem osiągnięto w takich zmianach gruźliczych, z którymi lek stykał się bezpośrednio, jak gruźlica krtani, skóry, śluzówek, jelit itp. Skuteczne było również leczenie gruźliczych ropniaków, owrzodzeń żołądka, przetok odbytu i gruźlicy stawu biodrowego. Zupełnie natomiast nie poddawała się leczeniu gruźlica węzłów chłonnych i opon mózg.-rdzeniowych (Hasche, Leimbach). Rozsiewy krwiopochodne i odoskrzelowe pod wpływem TbI ulegają zahamowaniu. Ostre postacie prosówkowe pod wpływem tiosemikarbazonu mają łagodniejszy przebieg, jednak zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych dołączają się równie często, jak u osób nie poddawanych temu leczeniu (P. Klee 49). Łatwiej działaniu TbI poddają się małe ogniska powstałe z wysiewów, niż duże ogniska. Postacie wysiękowe wolniej i trudniej ulegają poprawie, niż inne formy gruźlicy. Początkowa dawka leku powinna być tym mniejsza, im dalej posunięte są zmiany gruźlicze i im więcej przeważa typ wysiękowy nad wytwórczym (Kuhlmann i Knorr — 91). Jamy w płucach pod działaniem TbI nie znikają, gdyż twarde ich ściany utrudniają przenikanie leku do zmian gruźliczych w wystarczającym stężeniu. W ogóle w gruźlicy płuc działanie TbI jest raczej objawowe, niż lecznicze.

Pewną korzyść może dać leczenie TbI u tych chorych, którzy pomimo wskazań do zabiegu operacyjnego nie mogli poddać się temu radykalnemu leczeniu z powodu złego stanu ogólnego i rozległych zmian gruźliczych w płucach. Dzięki pewnemu cofnięciu się zmian oraz wskutek ogólnej poprawy stanu zdrowia pod wpływem TbI chorzy nie nadający się już do operacji uzyskują niekiedy warunki umożliwiające wykonanie u nich zabiegu radykalnego (Gürich — 30).

Toksyczność tiosemikarbazonu TbI jest stosunkowo niewielka, wobec czego lek można stosować dłuższy czas bez ryzyka; dotychczas nie zauważono powstawania oporności na TbI.

Objawy toksyczne spotyka się przeważnie w pierwszych 3 dniach stosowania leku: ból głowy, osłabienie, utrata apetytu, biegunki, wymioty, niedomoga wątroby itp. Niekiedy poważniejsze objawy uboczne: niedokrwistość, rumienie, uszkodzenie nerek, wyjątkowo: żółty zanik wątroby, agranulocytoza, ciężkie zatrucie itp. Sygnałami ostrzegawczymi są: hipoglikemia, dodatni odczyn Takata-Ary. Częściej i poważniejsze zaburzenia w ustroju wywołuje TbI 698/E, niż sam TbI 698, przy tym ten ostatni lek nie ustępuje pierwszemu pod względem działania tuberkulostatycznego.

Według spostrzeżeń Bürgera i Marquardta 13) jon Cu dodany do TbI zapobiega lub zmniejsza toksyczność tiosemikarbazonu.

Inne środki chemoterapeutyczne

Oprócz opisanych leków w ostatnich latach zsyntetyzowano i wypróbowano szereg innych związków chemicznych o właściwościach prątkostatycznych, m. i.:

pochodne flawohydrazyny działające bakteriostatycznie in vitro oraz in vivo; I-izoamylowa pochodna tego związku ma działać skuteczniej, niż streptomycyna (Jonin, Buu-Hoi 17);

pochodne pirydyny, z których 2-butoksy — 5 amino-pirydynian sodu in vitro wywiera silniejsze działanie, niż streptomycyna, wyniki in vivo są natomiast nie przekonywujące (Corper, Cohn, Frey — 25);

sulfapirydyna w stężeniu 1 : 5000 jest umiarkowanie prątkostatyczna, w rozcieńczeniu 1 : 1000 całkowicie wstrzymuje wzrost prątków gruźlicy; aktywność in vivo znacznie mniejsza; sulfanilamid hamuje wzrost prątków w stężeniu 1 : 1000 in vitro (Smith — 84 i inni);

stilboestrol $HO\langle\overline{\quad}\rangle-C=C\langle\overline{\quad}\rangle OH$

$C_2H_5C_2H_5$

w stężeniu 1 : 50.000 — 1 : 500.000 działa prątkostatycznie in vitro; w gruźlicy doświadczalnej u świnek morskich wyniki nie są zachęcające; kwas dwufenyloamino- 2-karboksylowy i jego pochodne in vitro działają hamująco na wzrost prątków kwasooporných w stężeniu 0,1 mg⁰/₀; w większych stężeniach związek ten jest prawdopodobnie bakteriobójczy (Goldberg, Jeffries, Turner — 27).

Praktycznego znaczenia te związki chemiczne nie posiadają, jak i szereg innych ciał zsyntetyzowanych przez różnych badaczy.

Dyskusja i wnioski

Omówione obszerniej środki chemoterapeutyczne wywierają in vitro działanie prątkostatyczne lub prątkobójcze w podobnych stężeniach: PAS 0,06 — 1 mcg/ml, TbI ok. 1 mcg/ml, sulfony ok. 1 mcg/ml. Niektóre sulfony np. promin działają słabiej. W gruźlicy doświadczalnej wszystkie wymienione leki przedłużają okres przeżycia zwierząt, ograniczają lub wstrzymują proces gruźliczy, zmieniając fazę progresywną w fazę leczniczą. Nie eliminują natomiast prątków gruźlicy z ustroju.

W medycynie natomiast skuteczność lecznicza poszczególnych związków chemoterapeutycznych jest ograniczona tylko do niektórych postaci gruźlicy. Wszystkie omówione leki działają lepiej w ostrych zmianach, w których przeważa typ wysiękowy, niż w przewlekłych serowatych lub włóknistych; skuteczniej działają na takie zmiany chorobowe. z którymi stykają się

bezpośrednio, np. w miejscowym leczeniu. Wszystkie opisane leki stosuje się w stosunkowo dużych dawkach i przez długi, często kilkuletni okres czasu.

Sulfony: opisywane przypadki poprawy radiologicznej zdarzały się sporadycznie, poprawa była nietrwała i często złudna; odsetek leczonych sulfonami z poprawą w obrazie rtg. nie przekraczał 15%; promizol działał niekiedy skutecznie w prosówkach. Dość często spotykane objawy toksyczne w okresie leczenia kończyły się niekiedy zejściem śmiertelnym.

PAS: pomyślne wyniki miejscowego leczenia ropniaków opłucnej, ropni gruźliczych, gruźlicy krtani i owrzodzeń śluzówek, gruźlicy jelit. W gruźlicy płuc poprawa przeważnie objawowa. Odsetek radiologicznie stwierdzonej poprawy około 17% nie świadczy o tym, że jej przyczyną był wyłącznie PAS. Na uwagę zasługuje natomiast kombinowane leczenie streptomycyną i PAS-em gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych i niektórych przypadków gruźlicy płuc.

Tiosemikarbazony: skuteczne często w leczeniu owrzodzeń błon śluzowych, ropniaków opłucnej, gruźlicy krtani i jelit, czasem — w ostrych rozsiewach. W innych postaciach gruźlicy a zwłaszcza w przewlekłej gruźlicy płuc, działanie lecznicze jest wątpliwe i poprawie ulega jedynie ogólny stan kliniczny chorych.

Stosując w medycynie przedstawione środki chemoterapeutyczne, klinicyści podają zwykle stosunkowo duże dawki pragnąc uzyskać odpowiednio duże, prątkostatyczne stężenie leku we krwi. Wydaje się, że leczenie PAS-em i tiosemikarbazonami w dotychczas używanych dawkach powinno się ograniczyć wyłącznie do wypadków, w których — jak wykazało doświadczenie — te środki chemoterapeutyczne są skuteczne. W pozostałych postaciach gruźlicy, szczególnie w przewlekłej gruźlicy płuc można spodziewać się jedynie osiągnięcia objawowej poprawy i w tych wypadkach można by zrezygnować z osiągania wysokiego stężenia leku we krwi. Używane wysokie dawki PAS-u i TbI nie są obojętne dla ustroju, mogą bowiem spowodować bardzo znaczne uszkodzenie ważnych narządów ciała, nie dając żadnej poprawy w ogniskach gruźlicy. Poza tym przedłużanie leczenia stwarza niebezpieczeństwo powstawania opornych prątków gruźlicy.

Z tych względów wydaje się, że dla leczenia objawowego (które ma wielkie znaczenie, gdyż często zmienia stan ogólny chorego na korzyść w tym stopniu, że staje się możliwe leczenie zapadowe lub chirurgiczne) wystarczą dawki dzienne i ogólnie małe, kilka lub kilkanaście razy mniejsze od powszechnie stosowanych. Dawki te stosowane przez krótki okres czasu wystarczą dla skutecznej ogólnej poprawy stanu chorego: wagi, łaknienia, poczucia, kaszlu, odkrztuszania, obrazu krwi, toru gorączki itd.

Z przeglądu piśmiennictwa odnosi się wrażenie, że dotychczas używane leki chemoterapeutyczne nie spełniły warunków stawianych dobrym chemoterapeutykom i sprawa leczenia gruźlicy, zwłaszcza gruźlicy płuc, związkami chemicznymi stanowi nadal zagadnienie otwarte.

PIŚMIENNICTWO:

1. Brownlee G., Kennedy C.: The chemotherapeutic action of streptomycine, sulphetrone and promin in experimental tuberculosis. (Brit. Journal Pharmacol. 1948, 3, 37). — 2. Brownlee G., Kennedy C.: The treatment of experimental tuberculosis with sulphetrone. (Brit, Journ. Pharmacol. 1948, 3, 29). — 3. Brouet G., Colbet J., Mache C., Restellini J.: Exc. Med. Tub. 1951, I, 1, nr 24). — 4. Anderson T., Strachan S.: Chemotherapy of pulmonary tuberculosis with sulphetrone. (Lancet 1948, 2/4, 135—139). — 5. Bardesano G.: Exc. Med. Tub. 1950, 10, 2045. — 6. Brouet G., Marchè J., Bétourné, Restellini J.: Exc. Med. Tub. 1950, 10, 2045. — 7. Brocard H., Brincourt J.: Action de la streptomycine sur les bilateralisations prévoces de la tuberculose pulmonaire. Rev. de la Tuberc. 1950, 14/1—2, 97—99). — 8. Bounomini G., Sicca G.: Excerp. Med. Tub. 1950, 9, 1751. — 9. Bloch R., Venesland, Kirsten, Ebert: The effect of streptomycin, para-aminosalicylic acid (PAS) and thier combination on tubercle bacillus. (Amer. Rev. Tuberc. 1949, 59, 5, 554—556). — 10. Brownlee G., Green A., Woodbine M.: Sulphetrone: a chemoterapeutic agent for tuberculosis, pharmacology and chemotherapy. (Brit. Journ. of Pharmacol. and Chemother. 1948, 3, 15). — 11. Benson, Goodman: Diasone therapy of pulmonary tuberculosis. (Amer. Rev. Tuberc. 1945, 51, 463). — 12. Barclay W. R.: The intravenous administration of p-aminosalicylic acid. (Amer. Rev. Tuberc. 1949, 60/3, 385). — 13. Buerger J., Marquardt P.: Exc. Med. Tuberc. 1950, 7, 1451). — 14. Ane H.: Exc. Med. Tub. 1950, III, 10, 1931. — 15. Arlt H. G.: Exc. Med. Tub. 1950, 10, 1967. — 16. Boger, Beatty, Pitts: wg. Amer. Rev. tub. 1950, 62, 5, 95. — 17. Buu-Hoi N. O., Dechamp G.: Exc. Med. tub. 1950, 5, 855. — 18. Ballon H., Guernon A.: The effect of sulfathiazole and allied compounds on human tubercle bacilli in vitro. Am. Rev. Tuberc. 1942, 45, 2, 212. — 19. Cassandi, Maggiora: Exc. Med. tuberc. 1949, 11, 2226. — 20. Cinotti: Exc. Med. tub. 1950, 5, 889. — 21. Cocozza G.: Exc. med. Tub. 1950, 11, 2371. — 22. — Carriaggi G.: Exc. Med. tub. 1950, 11, 2303. — 23. Duncan J., Roberts, Laney: Exc. Med. tub. 1949, 11, 2230. — 24. Dooneif A., Buchberg: Exc. Med. Tub. 1949, 11, 2305. — 25. Corper H., Cohn M., Frey W.: A piridine derivative and experimental tuberculosis. (Amer. Rev. Tuberc. 1949, 60/2, 269—271). — 26. Feldman W. H., Hinshaw H., Moses H.: The effects on experimental tuberculosis of 4,4'' diaminodiphenylsulfone. (Amer. Journ. M Scienc. 1944, 207, 290). — 27. Goldberg A., Jefferies H., Turner H.: Exc. Med. Tub. 1949, 5. 585). — 28. Feldman W., Hinshaw H., Mann F.: Promizole in tuberculosis. (Amer. Rev. Tuberc. 1944, 50. 5. 418). — 29. Faulkner G. H.: The bactericidal effect of silboestrol on tubercle bacilli. (Amer. Rev Tuberc. 1944, 50, 2). — 30. Guerich W.: Exc. Med. Tuberc. 1950, 7, 1348. — 31. Donovick R., Bernstein J.: On the action of thiosemicarbazones in experimental tuberculosis in the mouse. (Amer Rev. Tub. 1949, 60/4, 539). — 32. Domagk G.: Die experim. Grundlagen einer Chemotherapie der Tuberkulose. (Beitr. z. Klin. der Tuberkulose 1948, 101/4, 365). — 33. — Delaude A., Karlson A., Corr D., Feldman W.: Exc. Med. Tub. 1950 5, 847). — 34. Bo

Cartensen: PAS in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. (Amer Rev. Tuberc. 1950, 61, 5, 613—621). — 35. Domagk: wg. Bulletin of Hygiene 1950, 25, 7, 685. — 36. Horne N. W.: Para-aminosalicylic acid in pulmonary tuberculosis. (Wg. Bulletin of Hygiene 1949, 24, 12, 945). — 37. Donaldson R.: wg. Bulletin of Hyg. 1949, 24, 12, 946. — 38. Hinshaw C., Feldman W.: Evaluation of chemotherapeutic agents in clinical tuberculosis. (Amer. Rev. Tuberc. 1944, 50 3, 202). — 39. Hoggarth E., Martin A.: Studies in the chemotherapy of tuberculosis. Part I: sulphones. (Brit. Journ. Pharmac. 1948, 3, 146—152). Part. II: sulphonamides 153—157, P. III: antimaterial compounds 156—160, Part IV: diamino methylpirimid.comp. (160—164). — 40. Karlson A., Delaude A., Feldman W., Carr D.: Exc. Med. Tub. 1950, 6, 1080). — 41. Karlson A., Feldman W.: Exc. Med. Tub. 1950, 7, 1245). — 42. Lehmann J.: On the effect of isomers of PAS and related substances on the tuberculostatic effect of PAS. (Experientia 1949, 5/9, 365—367). — 43. Lehmann J.: PAS in pulmonary tuberculosis. (Tubercle, 1950, XXXI, 1, 2—5). — 44. Leong Way, Smith P., Howie, Weiss, Swanson: Exc. Med. Tub. 1949, 5, 596. — 45. Cayley F.: Potassium deficiency in p-aminosalicylic acid therapy. (Lancet 1950, 1/10, 447). — 46. Kaellquist I.:PAS theraphy in intestinal tuberculosis. (Amer. Rev. Tuberc. 1950, 61, 5, 621—641). — 47. Clay M., Clay A.: Chemotherapy of tuberculosis with sulphetrone 1948, 6518, 180—183). — 48. Koch F.: wg. Exc. Med. Tub. 1950, 10, 2069. — 49. Klee Ph.: 2½ Jahre Tb I — Therapie bei Lungentuberkulose. (Beitr. zur. Klin. der Tuberk. 1950, 102/4, 625—627). — 50. Kuchlinger: Exc. Med. Tuberc. 1950, 11, 2238). 51. Hauss WH., Oldenburg B., Arndt Th.: Beitrag zur Chemotherapie der Tuberkulose. (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1949, 102/3, 391). — 52. Kenzie Mc.: The Journ. of Laryngology and Otology 1950, 64, 167. — 54. Lincoln C.: Treatment of tuberculous meningitis with streptomycin and promizole. (Amer Journ. of. Dis. of Children 1950, 79, 400—402). — 55. Malluche H.: Erfologe . Nebenerscheinungen der Therapie mit TbI/698 E. (Beitr. Klin. d. Tuberk. 1950, 102, 4, 628—630). — 56. Marsden: Exc. Med. Tub. 1950, 11, 2311. — 57. Montanari: Exc. Med. tub. 1950, 6, 1087. — 58. Medlar E., Sasano K. T.: Promin in experimental tuberculosis. (Amer. Rev. Tub. 1943, 47, 6, 618). — 59. Marloch H., Levingstone R.: Sulphetrone in pulmonary tuberculosis. (Lancet 1949, 2, 1170). — 60. Madigan D. G.: Treatment of tuberculosis with sulphetrone. (Lancet 1948, 6518, 174—180). — 61. Madigan D., Griffith L., Jynch, Bruce: p-amino-salicylic acid in tuberculosis. (Lancet 1950, 1/6, 239—245). — 62. Moeschlin S., Jaccard G.: Exc. Med. Tub. 1949, 5, 595). — 63. Olson K. B., Thomson J. F., Zintheo Cl.: Treatment of pulmonary tuberculosis with diasone. (Amer. Rev. Tuberc. 1945, 52 474). — 64. Pinner M.: Evaluation of chemotherapy. (Amer. Rev. Tub. 1944 50 257). — 65. Lancet 1948, 26, 6539, 1019: Surface-active compounds in the chemotherapy of tuberculosis. — 66. Nagley M., Logg M.: Paraaminosalicylic acid in pulmonary tuberculosis. (Lancet 1949, 28, 913—916). — 67. Oberweger K. H.: The pharmacy of sodium p-amino-salicylate. (The Pharmaceut. Journ. 1949, 163, 4471, 136). — 68. Mertens A. Bmage R.: The present status of chemotherapy of tuberculosis with Conteben. (Am. Rev. Tuberc. 1950, 61/I, 20—38). — 69. Radenbach K. L.: Der Einfluss von TBI 698 u. Tb IV auf den Verlauf der tuberkuloesen Meningiten. (Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1949, 102 377—390). — 70. Amer. Rev. Tuberc. 1950, 61, 5, 598—612: Para-amino-salicylic acid in pulmonary tuberculosis. — 71. Schuermann F., Radenbach K.: Tuberkulose u. das Thiosemikarbazon TbI/698. (Schweiz. Ztschr. fuer Tuberkulose 1950, 7/2, 99). — 72. Sanguinetti V.: Exc. Med. Tub. 1950, 11, 2309. — 73. Marsden: Exc. Med. Tuberc. 1950, 11, 2311. — 74. Petter C., Penzlau W. S.: Treatment of tuberculosis with diasone. (Amer. Rev. Tuberc. 1944, 49, 308). — 75. Lowys P., Le Barre: Action favorable du PAS en infectiones intrabronchiques sur une caverne pulmonaire inerte. (Rev. de la Tuberc. 1949. 13/11—12, 1005). — 76. Lincoln E. M., Kirmse T.: Chemotherapy of tuberculosis in children. (Pediatrics 1950 5/2, 280—295). — 77. Seidel H.: Exc. Med. Tub. 1951, 1, 26. — 78. Widstroem G., Swedberg B.: Exc. Med. Tub. 1950, 4, 695. — 79. Simmons G., Hobson L., Resnich i in.: Pharmacology of p-formylacetanilide thiosemicarbazone. (Amer. Rev. Tub. 1950, 2, 128). — 80. Weiss, Bogen E.: The clinical toxicity of sulphetrone. (Amer. Rev. Tub. 1950. 2, 160). — 81. Simpson J.: Bullet. of. Hig. 1949, 24. 946. — 82. Summers W. B.: Bullet. of Hyg. 1949. 24, 946. — 83. Smith M., Jackson E., Bener H.: Evaluation of the sulfones and streptomycine in experimental tuberculosis. (Annal. of NY Acad. of Sciences 1949, 52/5, 704—718). — 84. Smith C. K.: Sulfanilamide and aulfapiridine in experimental tuberculosis. (Amer. Rev. Tub. 1944, 50, 2, 163). — 85. Loeffler W., Moeschlin S.: Resultate der kombinierten Behandlung der Meningitis tuberc. mit Stp. u. PAS. (Schweiz. med. Wschr. 1950, 80/15, 365—372). — 86. Spain D. M., Childress E. G., Fishler J.: The effect of 4-acetyloaminobenzol thiosemicarbazone on exp. tuberculosis. (Am. Rev. Tuberc. 1950, 62, 144). — 87. Steinbach M., Baker N.: p-aminaldechyde-thiosemikarbazone in the treatment of exp. murihe tuberculosis. (Proc. Soc. Exp. Biol. 1950, 3, 595). — 88. Zucker G., Pinner M., Hyman H. T.: Chemotherapy of tuberculosis Sulfonamide by the intravenous drip. method. (Amer. Rev. Tub. 1942, 45, 3, 292). — 89. Ivanovics G.: Exc. Med. Tub. 1949, 12, 1906. — 90. Nitti, Curci G.: Excerp. Med. Tub. 1949, 9, 1159. — 91. Kuhlmann F., Knorr R.: Ueber die klinische Anwendung des TbI 698 bei der Lungentuberkulose. (Beitr. z. Klin. Tuberk. 1949, 102, 69). — 92. Korb G.: Exc. Med. Tub. 1950, 4, 698. — 93. Haure D., Bernstein J., Donovick R.: Thiosemicarbazones and analogues in exper. tuberculosis in the mouse. (Journ. of Bacteriol. 1950, 59, 5, 675—680). — 94. Donovick R., Pansy F., Strykel G., Bernstein J.: The chemotherapy of exper. tuberculosis. (Journ. Bact. 1950, 59, 5, 667—674). — 95. Domagk G., Behnisch, Mietsch, Schmidt: Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. (Naturwissenschaften 1946, 33, 315. — 96. Supniewski J.: Sulfonamidy i sulfony. Warszawa 1949.

Dr med. Zygmunt HANICKI Kraków

Wpływ heparyny na poziom białek osocza i surowicy krwi.

(Z II Kliniki Chorób Wewn. A. M.
Kierownik: Prof. dr T. Tempka)

Spostrzeżenie nasze dotyczy chorego pozostającego w leczeniu Kliniki z powodu zarostowego zapalenia tętnic grzbietowych obu stóp oraz zakrzepowego zapalenia żył. Pomimo zastosowania klasycznego dotychchczas sposobu leczenia, zapalenie obejmować zaczęło coraz to nowe obszary naczyń żylnych, wobec czego zastosowaliśmy środki przeciwskrzeplinowe.

W ciągu poprzednio wykonanych badań dodatkowych stwierdzono u chorego wysoki poziom fibrynogenu, wynoszący 1,98% przy ogólnej prawidłowej ilości ciał białkowych wynoszącej 8,83%. W dzień po zastosowaniu heparyny

w ilości 300 mg rozłożonej na cztery dzienne dawki poziom fibrynogenu spadł do 0,79%. Zaciekawieni tym nagłym spadkiem, rozpoczęliśmy codzienne systematyczne badania poziomu białek oraz fibrynogenu u tego chorego. Okazało się, że poziom fibrynogenu stale spadał w czasie stosowania heparyny, osiągając poziom najniższy 0,21%, natomiast poziom białek surowicy, jakkolwiek się obniżał, to jednak pozostawał w znacznie mniejszym stopniu w zależności od spadku poziomu fibrynogenu. Ponieważ zmiany zakrzepowe już po 3-dniowym stosowaniu heparyny, uległy wyraźnemu cofnięciu przerwaliśmy jej podawanie na przeciąg dwóch dni, chcąc zbadać zachowanie się poziomu fibrynogenu. W 12 godzin po ostatniej dawce heparyny w ilości 75 mg poziom fibrynogenu wzrósł do 0,75%, po 24 godz. do 1,4%, po 36 godz. do 1,96%, osiągając poziom wyjściowy. Wobec powyższych danych niezależnie od zadawalającego stanu naczyń żylnych, zastosowaliśmy ponownie heparynę w dwóch pojedynczych dawkach po 50 i 70 mg. Po podaniu 50 mg pobraliśmy choremu krew po upływie ½ godz. od chwili wstrzyknięcia heparyny, stwierdzając już tylko 0,75% fibrynogenu. Po upływie dalszych 4 godz. wstrzyknęliśmy choremu 75 mg heparyny, osiągając obniżenie fibrynogenu do 0,5%. Przy poziomie fibrynogenu 0,5% przerwano podawanie heparyny i zastosowano dikumarol, który podawano przez okres 8 dni w dawkach od 50—200 mg dziennie. Poziom fibrynogenu pomimo zastosowania tego przeciwskrzeplinowego środka stale wzrastał, osiągając wartości od 1,5—1,6%. Chory został wypisany w stanie poprawy zmian naczyniowych.

Fakt obniżenia przez heparynę poziomu fibrynogenu zasługiwał naszym zdaniem na rozpatrzenie. Korzystając z tego, że rozporządzaliśmy pewnym zapasem heparyny, rozpoczęliśmy badania „in vitro", nie mogąc sobie pozwolić wobec małej ilości posiadanego hormonu na przeprowadzenie prób „in vivo". Badania nasze wykonywaliśmy w sposób następujący: do zestawu złożonego z 4-ch wirowniczych próbówek wlewaliśmy po 4 ml krwi pobranej bezpośrednio od zdrowego dawcy. W próbówce nr 1 znajdowała się tylko krew, otrzymano więc w niej po wydzieleniu się włóknika surowicę. Do próbówki nr 2 wsypywano szczyptę szczawianu litu, z którym krew lekko dla uniknięcia hemolizy wytrząsano. Otrzymano więc w ten sposób w tej próbówce po wytrąceniu jonu wapniowego osocze. W próbówce nr 3 poza krwią znajdowała się heparyna w przeliczeniu 1 mg na 20 ml krwi. Wreszcie w próbówce nr 4 znajdowała się krew zadana szczawianem litu oraz taką samą ilością heparyny, co w próbówce poprzedniej. W ten sposób w próbówce nr 3 otrzymaliśmy osocze, które można by nazwać osoczem heparynowym, a w próbówce nr 4 osocze heparynowo-litowe.

Należy zaznaczyć, że w próbówce nr 4 najpierw wytrącaliśmy jon wapniowy, a potem dopiero zadawaliśmy krew heparyną. Do wszystkich oznaczeń, których wykonaliśmy 60, używaliśmy tej samej 5% heparyny szwedzkiej firmy „Vitrum", zawierającej w 1 ml 50 mg tego hormonu, a w 1 mg 80 jednostek międzynarodowych Toronto. Obliczanie poziomu białka wykonywaliśmy metodą refraktometryczną w pracowni chemicznej tut. Kliniki (mgr W. Godlewski) z tym, że kilka z naszych oznaczeń zostało równolegle do przeprowadzonych w klinice skontrolowanych w Zakładzie Chemii Lekarskiej A. M. To podwójne co do metody oznaczanie poziomu białek wykonaliśmy, chcąc się przekonać o stopniu dokładności metody refraktometrycznej, gdyż badania w Zakładzie Chemii Lek. były wykonywane metodą mikro-Kjeldahla. Okazało się, że różnice odnosiły się tylko do zmian w zakresie miejsc dziesiętnych, że były więc bardzo nieznaczne. Na podstawie analizy otrzymanych wyników stwierdzić możemy, co następuje:

1. zauważa się obniżenie poziomu białek osocza heparynowego w stosunku do poziomu białek surowicy, jak również do poziomu białek osocza,

2. stwierdza się, że osocze heparynowo-litowe w stosunku do osocza litowego oraz surowicy wykazuje obniżenie poziomu białek, że jednak poziom ten jest nieco wyższy od poziomu białek osocza heparynowego. Jak stwierdziliśmy, rozcieńczenie heparyną w odczynie refraktometrycznym nie odgrywa praktycznie żadnej roli.

Aby móc przystąpić w sposób właściwy do oceny otrzymanych wyników, należy podać najważniejsze teorie mechanizmu działania heparyny. Teorie te przedstawiają się następująco: według Howella i Holta heparyna zapobiega krzepnięciu krwi przez stabilizację protrombiny dzięki łączeniu się z nią oraz przez wzmożone wytwarzanie antytrombiny z antyprotrombiny. Mellanby przeciwnie uważa, że heparyna działa wyłącznie przez tworzenie substancji antytrombinowej we krwi. Quick sądzi, że heparyna aktywuje poprzednika antytrombiny, który ma się znajdować w albuminowej frakcji białek, działając w ten sposób na trombinę. Wreszcie Jorpes i Fischer przyjmują, że mechanizm działania heparyny jest związany ściśle z jej elektroujemnym ładunkiem. W związku z tym Jorpes uważa, że działanie heparyny może się opierać na zasadzie zmian w budowie koloidalnej białek, a więc na zjawiskach natury fizykochemicznej. Działając w ten sposób heparyna miałaby zmieniać ładunek elektryczny protrombiny i trombokinazy, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się trombiny lub też w podobny sposób wpływając na samą trombinę. Według Fischera heparyna działa poprzez przesunięcie punktu izoelektrycznego protrombiny oraz innych białek krwi, przy czym reak-

cja pomiędzy heparyną a białkami ma polegać na tworzeniu soli pomiędzy kwaśną heparyną, a zasadowymi białkami. Świadczyć o tym mogą wyniki otrzymane przez zadziałanie na nią zasadową, elektrododatnią protaminą, która według Chargaffa ma heparynę unieczynnić przez dejonizację.

Jak z powyższego krótkiego zestawienia wynika, teorie na temat mechanizmu działania heparyny są liczne, a co najciekawsze każda z nich znajduje w doniesieniach jej twórców doświadczalne potwierdzenie. Już to samo wskazuje na wielkie skomplikowanie zagadnienia, którego oczywiście przy zastosowaniu naszych metod badawczych nie byliśmy w stanie rozwiązać. Wydaje nam się jednak, że wyniki przez nas uzyskane mogą wnieść pewne światło w jego istotę. Chcąc w ramach naszych doświadczeń podejść właściwie do zagadnienia, należało by w pierwszym rzędzie oprzeć się na badaniach elektroforetycznych, które mogłyby nam dać wgląd w zmiany powstające po zastosowaniu heparyny, a dotyczące ew. zmiany ładunku elektrycznego białek i to poszczególnych frakcji.

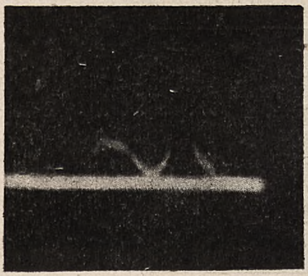
Z tego też powodu uważamy prace nasze przy zastosowaniu podanej metody jedynie za wstęp do badań bardziej szczegółowych. Wydaje się nam jednak, że już obecnie możemy na podstawie przedstawionych wyników, z zastrzeżeniem użytej metodyki, stwierdzić co następuje: heparyna wpływa na poziom poszczególnych frakcji białek krwi, co możemy stwierdzić tak w stosunku do osocza, jak i co ciekawsze w stosunku do surowicy. Dziać się to może albo poprzez kompleksowe łączenie się z frakcją białkową, dzięki czemu heparyna nabiera właściwości ciała blokującego pewne elementy białkowe, biorące udział w procesie krzepnięcia krwi albo też drogą bezpośredniego działania na te elementy w niesprzężonym układzie. Działanie na białka przedstawiałoby się w formie zmiany ich ładunku elektrycznego i stopnia dyspersji. To blokowanie białek mogłoby się odbywać przede wszystkim w zakresie frakcji globulinowych I i III a więc tych, które w swym składzie zawierają w znacznych ilościach fibrynogen i protrombinę. Świadczyć o tym mogą wyniki otrzymane w jednym przypadku, w którym to wykonywaliśmy badania „in vivo" otrzymując obniżenie poziomu fibrynogenu po zastosowaniu heparyny, jak również badania „in vitro", opisane powyżej. Jest rzeczą prawdopodobną, że w użytych przez nas badaniach refraktometrycznych białko związane z heparyną nie daje się tą metodą wykazać, ulegając, jak przypuszczamy, wytrąceniu. Wyniki otrzymane metodą mikro-Kjeldahla pozostają niewyjaśnione.

Jest znaną rzeczą, że w warunkach zmienionej kwasoty krwi białka krwi przemieniają swój ładunek elektrododatni na elektroujemny, że więc konieczne dla działania również elektroujemnej heparyny warunki nie są spełnione (Jaques). W tym oświetleniu jakkolwiek nie badaliśmy pH krwi, wydają się zrozumiałe wyniki w liczbie 5, które są sprzeczne z przedstawionymi powyżej.

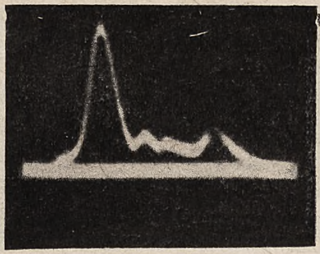
Badania moje udało mi się uzupełnić w czasie pobytu w Czechosłowacji, gdzie przeprowadziłem kilka oznaczeń poziomu białek przy pomocy przyrządu Tiseliusa do elektroforezy. Badania przeprowadziłem w następujący sposób: pobierałem krew od osobników o prawidłowym poziomie białek do próbówek, przy czym tak, jak i w badaniach refraktometrycznych w pierwszej próbówce znajdowała się tylko krew, otrzymano więc z niej surowicę, w drugiej krew z dodatkiem szczawianiu litu, otrzymano osocze „litowe", w trzeciej wreszcie heparyna, otrzymano osocze „heparynowe". Uzyskaną surowicę i osocza „litowe" oraz „heparynowe" rozcieńczono roztworem weronalowym o pH. 7,9, do stężenia 2%, po czym dializowano w celofanowym woreczku przez okres 24 godzin w temp. 2 st. C. Następnie roztwór wirowano. Właściwą analizę przeprowadzono w kiwecie Tiseliusa stosując prąd o natężeniu 20 miliamperów i napięciu 250 volt. Celem fotograficznego utrwalenia zachodzących zjawisk użyto metody podanej przez Svenssona i Philpota, tzn. zastosowano prostą w swym przebiegu szczerbinkę i cylindryczną soczewkę. Celem odczytania uzyskanych krzywych używano zstępujących ich części, które po interpolacji planimetrowano. Niestety z braku czasu (badania wykonywano w nocy, gdyż w dzień aparat był używany do innych prac) ograniczyłem się do sporządzenia krzywych i ich odczytania tam, gdzie było to możliwe. Dalsze badania mające na celu określenie szybkości przebiegu poszczególnych frakcji białkowych zostały w kwietniu bieżącego roku podjęte przez kierownika pracowni elektroforezy przy IV Klinice Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Karola w Pradze (kierownik: prof. dr B. Prusik) dr J. Hrabane, któremu na tym miejscu za wprowadzenie odnośnie do techniki przeprowadzonych badań serdecznie dziękuję. Z powodu małej ilości wykonanych badań w dalszym ciągu nie można wysnuć ostatecznych wniosków na temat poruszonego zagadnienia.

Przedstawione poniżej krzywe podajemy w odpowiadających sobie zespołach. Odczytujemy je z lewa do prawa, tzn. krzywa I odpowiada przebiegowi elektroforezy surowicy, II osocza „litowego", III osocza „heparynowego" tej samej krwi. W dwóch badaniach brakuje nam zdjęć krzywych surowicy i osocza litowego, których nie udało się wywołać z powodu wadliwego wykonania.

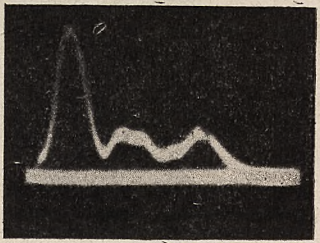
Tablica I



białko refraktometrycznie
7,24
elektroforeza
albuminy 58% = 4,1 grama
globuliny α 14% = 1,0
„ β 6% = 0,4
„ γ 23% = 1,6

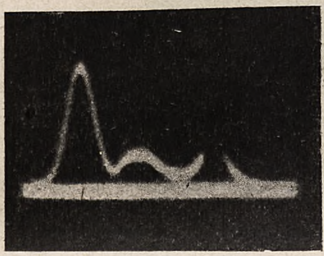


7,81
58% = 4,5
11% = 0,9
7% = 0,5
19% = 1,5
fibrynogen 6% = 0,6

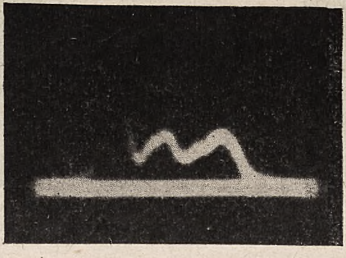


7,34
58% = 4,5
15% = 1,1
7% = 0,5
24% = 1,8

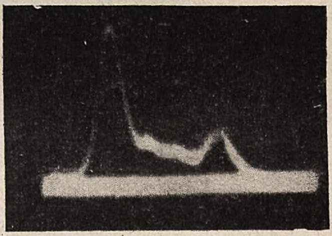
Tablica II



refraktometrycznie
7,81
elektroforeza
albuminy 50% = 3,9
globuliny α 13% = 1,0
„ β 25% = 1,9
„ γ 12% = 0,9



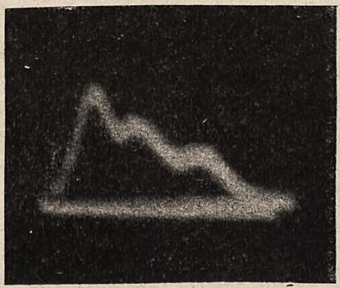
8,75
48% = 4,3
6% = 0,5
15% = 1,3
22% = 1,9
fibrynogen 7% = 0,6



7,71
54% = 4,2
11% = 4,2
12% = 0,9
23% = 1,8

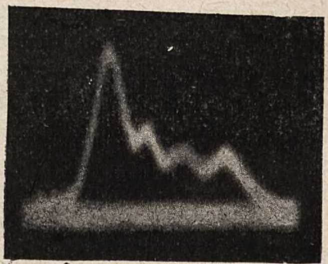
Tablica III

surowica



refraktometrycznie
7,32
elektroforeza
albuminy 49% = 3,6
globuliny α
„ β 25% = 1,6
„ γ 26% = 1,9

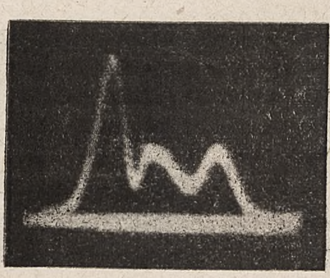
osocze heparynowe



7,13
50% = 3,5
18% = 1,3
16% = 1,16
16% = 1,16

Tablica IV

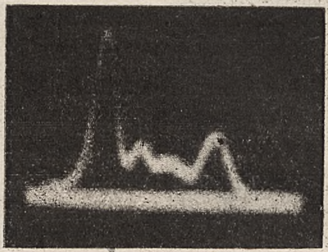
surowica



refraktometrycznie
7,15
elektroforeza

albuminy	47,6% = 3,36	
globuliny	11,9% = 0,84	
„	15,6% = 1,02	
„	24,8% = 1,75	

osocze heparynowe

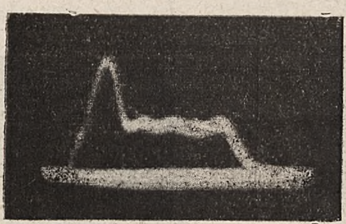


7,13

48% = 3,36
13% = 0,93
12% = 0,84
27% = 1,91

Tablica V

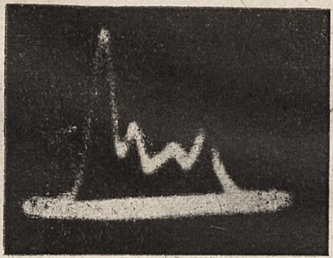
osocze litowe



refraktometrycznie
8,19
elektroforeza

albuminy		45% = 3,7
globuliny	α	13% = 1,1
„	β	17% = 1,4
„	γ	24% = 2,0

osocze heparynowe



7,62

42% = 3,2
5% = 0,4
15% = 1,1
19% = 1,5

Przeglądając zamieszczone powyżej krzywe zauważyć można wyraźną różnicę pomiędzy nimi. Uderza przede wszystkim różnica w przebiegu krzywych białek surowicy i osocza „heparynowego" z jednej strony, a osocza litowego z drugiej. Krzywa osocza „heparynowego" jest podobna w swym przebiegu do krzywej surowicy, jakkolwiek przypuszczać by można, że brak fibrynogenu w surowicy wpłynie na zmianę jej kształtu szczególnie w zakresie odcinka załamka γ. Pewne różnice dają się zauważyć w zakresie załamków α i β (badania II, III i IV). Różnice w przebiegu krzywych osocza heparynowego i litowego są dużo wyraźniejsze i dotyczą załamków α, β w badaniu I, α, β, γ w badaniu II oraz przebiegu całej krzywej łącznie z wychyleniem albuminów w badaniu V.

Jest rzeczą niemożliwą na podstawie tak niewielkiej i niekompletnej ilości badań i to bez pomiarów szybkości, wyciągać wnioski na temat zmian ich pochodzenia. Zastanawiający wydaje się jednak fakt, że w przebiegu krzywej elektroforetycznej białek osocza „heparynowego" znajdujemy więcej podobieństwa w stosunku przebiegu krzywej surowicy, aniżeli do przebiegu krzywej osocza „litowego", gdzie wytrącenie jonów wapniowych nie dopuszcza również do przejścia fibrynogenu we włóknik. W przedstawionych rozważaniach, w wyniku badań refraktometrycznych, wyrażono przypuszczenie, że heparyna działa raczej na zasadzie swych własności fizyko-chemicznych w sensie unieczynniania swym ładunkiem elektroujemnym pewnych składowych frakcji białkowych, a mianowicie frakcji I i III, a więc tych, które zawierają fibrynogen i protrombinę. Na podstawie takiego założenia wydaje się prawdopodobne przypuszczenie, że zobojętnianie tych elektrododatnich białek wiedzie do ich wytrącenia. Zjawisko takie tak w badaniach refraktometrycznych, jak i elektroforetycznych musiałyby się odbić na stosunkach ilościowych w zakresie interesujących nas składowych frakcji I i III, jak również mogłoby wpłynąć na przebieg krzywej elektroforetycznej osocza heparynowego upodabniając ją do krzywej białek surowicy. W osoczu

„litowym" natomiast z powodu innego zupełnie mechanizmu działania szczawianu litu krzywa przedstawiać musiałaby się odmiennie. Dalsze zbliżenie do interesującego nas zagadnienia dadzą, jak się wydaje, badania dotyczące szybkości ruchu poszczególnych białek, tak osocza, jak surowicy. Badania powyższe są przeprowadzane w chwili obecnej przez dr Hrabanę.

PIŚMIENNICTWO

1. Barnard R. Similarity to heparin of the cotting inhibitor in acute leucaemia and the significance of hyperheparinemia in extrapenic cholinergic states Science nr 2787, str. 571—572, 1948. — 2. Berry T. Perkins E. An evaluation of methods for serum proteins Amer. J. of clin. pathology nr 11 str. 847—853, 1947. — 3. Chargaff E. Cohen S. Studies on the chemistry of blood coagulation, the J. of biological chemistry nr 1, str. 243—257, 1940. — 4. Copley A. Whitney M. Density findings with blood, plasma and serum. J. of Dab. and clin. med. nr 5 str. 631 — 637, 1949. — 5. Garrot J. Jacobson L. Hyperheparynemia: cause of the hemorrhagic syndrome associated with total body exposure to ionizing radiation. Science nr 2728 str. 338—389. 1947. — 6. Jaques L. The reaction of heparin with proteins and complex bases. T. t. 37, nr 2 str. 189—195, 1943. — 7. Jorpes E. Heparin monografia Oxford med. press 1946. — 8. Minakowski W. Heparyna i inne środki przeciwskrzepowe. Pol. Tyg. Lek. nr 42/43, 1949. — 9. Loeve L. chemistry of blood coagulation, J. of biological Hirsch E. Experimental study of the comparative action of the heparin and dicoumarol on the in vivo cotting. The J. of lab. and clin. med. str. 721—733 nr 6 1948. — 10. Loomis T. Antithrombin and heparin in human blood. The J. of Lab. and Clin. med. nr 5 str. 631—637, 1949. — 11. Pfeifer D., Sain F. Heparin: collective review. Surgery, Gynec. and Obstr. nr 2, str. 109—126, 1944. — 12. Seegers W., Warner D., Brinkhous K., Smith H. Heparin and the antithrombic activity of the plasma Science nr 2491 str. 300—301, 1942. — 13. Tuft H., Rosenfield R. Detection of intravascular clotting tendency by heparin tolerance principle. Am. J. of. clin. Path. nr 11 str. 862—866, 1947. — 14. Wilander O. Complete analysis blood, analysis of heparinized blood Act. med scand, 94. 258. 1938. — 15. Vignato L. Variozini della crasi proteinica in dispendenza del modo di conservatione in vitro del sanqueu e specialmente dell uso di anticoagulanti. Bollet. della soc Ital. di biolog. exp. nr 1/2 str. 30—33 1948.

Kraków

Dr I. FILIPOWSKA i Dr A. KONSTANTYNOWICZ

Nitrogranulogen w leczeniu zapalnych schorzeń narządu rodnego

(Z Oddziału III Państwowego Szpitala Klinicznego A. M. w Krakowie)

Zmiany zapalne narządu rodnego kobiety, a zwłaszcza przydatków macicy zaliczyć można do chorób społecznych. Dolegliwości związane z tym schorzeniem, jak bóle, stany gorączkowe lub podgorączkowe, zaburzenia cyklu menstruacyjnego i zaburzenia ogólnej natury, bardzo często trwała bezpłodność jako zajście sprawy chorobowej, częste nawroty oraz długotrwałość cierpienia czynią kobietę — zwłaszcza zawodowo pracującą — niezdolną do pracy przez długi okres czasu.

Dotychczasowe sposoby leczenia, pomimo wzbogacenia arsenału naszych środków o antybiotyki i sulfamidy, nie rozwiązały dostatecznie tego problemu. Również i leczenie operacyjne nie zawsze jest najlepszym rozwiązaniem.

W poszukiwaniu nowych sposobów i środków leczenia tych spraw chorobowych zastosowaliśmy związek chemiczny dwuchloro-dwuetylometylo-aminę, znany pod nazwą fabryczną „Nitrogranulogen". Do zastosowania tego środka zostaliśmy zachęceni przez Aleksandrowicza, który w toku doświadczeń swoich i swych współpracowników stwierdził silne przeciwzapalne właściwości tego związku chemicznego, zastosowanego w mniejszych, niż dotąd dawkach. Jak wiadomo, związek ten w r. 1942 zaczęli stosować Gillman, Philips, Roads, Jacobson, Damashek i Goodman w przypadkach nowotworów i ziarnicy złośliwej dzięki jego właściwościom antymitotycznym, podobnym do działania promieni Roentgena.

U naszych chorych stosowaliśmy Nitrogranulogen w dawkach od 0,01 do 0,02 na kg wagi ciała dożylnie w roztworze fizjologicznym soli. Dawki te stosowaliśmy codziennie, podając jedną lub dwie serie zastrzyków w odstępach dwóch do czterech tygodni. Ogólna dawka na jedną serię wynosiła od 6 do 10 miligramów. Ten sposób leczenia zastosowaliśmy w około 80 przypadkach. Jednak dokładniejsze obserwacje dotyczą tylko 37 przypadków, które mogliśmy spostrzegać przez dłuższy okres czasu.

Naszym chorym podawano Nitrogranulogen, nie stosując innych środków leczniczych, a polecając tylko okłady i leżenie w łóżku. W kilku przypadkach zaledwie zastosowaliśmy sprzężone leczenie Nitrogranulogenem z penicyliną albo streptomycyną. Wszystkie chore były badane internistycznie, z badań dodatkowych wykonywano badanie moczu, badanie krwi na o. B., leukocytozę, obraz Schillinga, a w przypadkach z krwawieniami na tle zmian zapalnych również czas krwawienia i krzepnięcia. W czasie i po skończonej serii zastrzyków kontrolowano leukocytozę, o. B. i mocz oraz powtarzano badanie ginekologiczne.

W toku naszych obserwacji tylko u niewielu naszych chorych spostrzegaliśmy objawy toksyczne, jak wymioty, bóle głowy, białkomocz. Przejściowy białkomocz obserwowaliśmy w dwóch pierwszych przypadkach przy użyciu preparatu — jak się później okazało — przechowywanego przez kilka miesięcy. Wymioty obserwowaliśmy bardzo rzadko. W tych przypadkach stosowaliśmy z powodzeniem bezpośrednio przed następnym wstrzyknięciem małe dawki luminalu (0,02) stosownie do wskazań Fleischhackera. Sposób ten okazał się bardzo dobry, chodzi tu prawdopodobnie o wyłączenie ośrodka wymiotnego w hypothalamus.

Wpływu na ilość czerwonych ciałek krwi i na poziom hemoglobiny nie stwierdziliśmy. W większości przypadków obserwowaliśmy korzystny wpływ na szybkość opadania krwinek czerwonych. Objaw ten cenny w określaniu postępów leczenia był w naszych przypadkach miernikiem wpływu tego środka na proces zapalny w narządzie rodnym.

Jeżeli chodzi o wpływ na leukocytozę, to wysokie wartości spostrzegaliśmy w przypadkach ropniaków jajników lub jajowodów oraz w naciekach w zatoce Douglasa z rozmiękaniem. W innych przypadkach leukocytoza była w granicach normy albo nieznacznie zwiększona. Przy zastosowaniu małych dawek Nitrogranulogenu obniżała się liczba leukocytów (jeżeli była ona zwiększona z powodu zmian zapalnych) do normy, a czasem nawet poniżej normy, przy czym młode postacie granulocytów znikały. U jednej chorej, u której przed zastosowaniem Nitrogranulogenu stwierdziło się leukopenię — a mianowicie 3.500 — liczba białych ciałek krwi nie uległa zwiększeniu pod wpływem tego środka. To spostrzeżenie nie potwierdziło obserwacji Fleischhackera, który uważa, że małe dawki podrażniają szpik kostny, wywołując wzrost liczby leukocytów.

Nie obserwowaliśmy u naszych chorych żadnego wpływu na cykl menstruacyjny, ani też na zwiększenie się krwawień pod wpływem tego środka. Badanie czasu krwawienia i krzepnięcia nie wykazało żadnych zmian w tym kierunku. Wpływu niekorzystnego na jajeczkowanie również nie zauważyliśmy, czego dowodem jest, że jedna z chorych zaszła w ciążę po zupełnym cofnięciu się zmian zapalnych pod wpływem leczenia Nitrogranulogenem. Jest to zgodne z badaniami doświadczalnymi Kowalczykowej, Legeżyńskiego i Ślopka na zwierzętach, u których mimo stosowania Nitrogranulogenu w dużych dawkach nie wykazano zmian w gonadach. Świnki morskie — również pomimo stosowania dużych dawek — zachodziły w ciążę i rodziły zdrowe potomstwo. Danysz z Zakładu Farmakologii Ak. Med. w Krakowie nie spostrzegał trwałego uszkodzenia jajników po dawkach 0,4 do 0,8 mg na kg wagi ciała (a więc bardzo dużych). Natomiast po dawkach mniejszych zauważył pobudzający wpływ na ruję u myszek, a dawki 0,2 do 0,6 mg na kg wagi ciała w czterech iniekcjach powodowały nawet nieznaczne zwiększenie się ilości plemników myszy przy zachowanej dobrej ich ruchliwości.

Jak wynika z dołączonego zestawienia, jak również z tablicy dołączonej do naszego tymczasowego doniesienia (Przegląd Lekarski rok V, seria II/1949/Nr 15—16) stosowaliśmy Nitrogranulogen w 15 przypadkach guzów zapalnych przydatków jednostronnych lub obustronnych, ostrych i podostrych, w 13 przypadkach guzów przewlekłych zapalnych z zaostrzeniami, poprzednio już leczonych zachowawczo innymi sposobami bez poprawy, w 2 przypadkach przewlekłych zmian zapalnych z zaostrzeniem, gdzie stwierdzało się tylko nieduże zgrubienie przydatków, w 2 przypadkach nacieku zapalnego zatoki Douglasa, w 1 przypadku zapalenia gruźliczego otrzewnej z guzem przydatkowym gruźliczym, w 1 przypadku przewlekłego nacieku przestrzeni Retziusa, w 1 przypadku nacieku zapalnego loco operationis po zachowawczym wyłuszczeniu mięśniaków, w 1 przypadku przewlekłego ropienia rany pooperacyjnej i w 1 przypadku połogowego zapalenia sutka.

Wyniki naszych obserwacji ujęliśmy w 4 grupy: I. wyleczone, II. z dużą poprawą, III. z średnią poprawą i IV. bez poprawy.

Zupełne wyleczenie, tj. cofnięcie się wszelkich zmian stwierdzonych poprzednio badaniem ginekologicznym, powrót do normy opadu krwinek i brak jakichkolwiek dolegliwości uzyskaliśmy u dziewięciu chorych. Ta grupa wynosi 24% naszych przypadków.

Dużą poprawę uzyskaliśmy u dziesięciu chorych, u których osiągnęliśmy znaczne zmniejszenie guzów przydatkowych, uruchomienie ich, ustąpienie stanów podgorączkowych, poprawienie się opadu krwi i leukocytozy oraz cofnięcie się objawów ogólnych i przede wszystkim bólów (27%).

W trzeciej grupie obejmującej 12 chorych wystąpiła średnia poprawa. Wynosi to 32% ogólnej liczby. W tych przypadkach obserwowaliśmy uspakajanie się procesu zapalnego, ustępowanie bólów. Guzy ulegały nieznacznemu tylko zmniejszeniu, dawały się jednak odgraniczyć od otoczenia przez zmniejszenie się odczynu zapalnego w otoczeniu guzów, a więc nacieku zapalnego otrzewnej, w przymaciczach i więzadłach. Nacieki w zatoce Douglasa ulegały rozmiękaniu i nadawały się do otwarcia przez tylne sklepienie. Przypadki tej grupy były to głównie ropniaki jajników i jajowodów z wysoką leukocytozą i bardzo wysokim opadem krwinek. W tej grupie, jeśli chodziło o zmiany jednostronne — uzyskaliśmy możliwość nawet wyjęcia w całości guza ropnego drogą laparotomii. Były to przypadki bardzo przewlekłe, leczone miesiącami, które dawały często zaostrzenia procesu chorobowego. U innych chorych z tej grupy, u których niskie usadowienie guza zezwoliło na dostęp przez tylne sklepienie wykonaliśmy nakłucie.

Do czwartej grupy zaliczyliśmy 6 chorych, które nie wykazały żadnej poprawy po zastosowaniu Nitrogranulogenu, co wynosi 12% ogólnej ich liczby.

U chorych, u których obserwowaliśmy korzystne działanie Nitrogranulogenu (a więc w przypadkach grupy pierwszej, drugiej i trzeciej, co razem wynosi 84% naszego materiału) spostrzegaliśmy uspakajanie się procesu zapalnego. Ustępowały bóle brzucha jeszcze przed obiek-

Nr	Nazwisko	Wiek	Nr protok.	Czas trwan. choroby	Stan przed leczeniem N. M. Bóle	Temp.	Leuk.	O. B.	Stan po leczeniu N. M. Bóle	Temp.	Leuk.	O. B.	Wynik leczenia N. M. Wyleczona	Duża popr.	Średn. popr.	Bez popr.
A. Guzy zapalne przydatków ostre podostre i przewlekłe z zaostrzeniami																
1	K. W.	32	6930/49	5 tyg.	silne	39	10,000	110/127	ust.	norm.	8.000	8/19	+			
2	S. Z.	30	8593/49	6 „	„	37	15.000	60/90	„	„	5.700	5/9	+			
3	Z. B.	22	8935/49	3 mies.	„	37	5.000	15/32	„	„	5.000	3/6		+		
4	N. D.	23	9384/49	2 tyg.	„	38.7	5.500	75/100	„	„	5.000	5/15	+			
5	K. Z.	35	9299/49	5 dni	„	38.9	7.600	42/75	„	„	6.000	15/35	+			
6	P. Z.	22	11712/49	7 „	„	38.3	4.600	80/110	„	„	6.500	12/33			+	
7	S. M.	27	11839/49	5 mies.	„	37.5	6.200	53/90	„	37.3	6.000	44/76				+
8	E. W.	30	4171/50	3 dni	„	37	6.000	45/72	„	37	7.000	23/42		+		
9	Ł. B.	49	1738/50	9 tyg.	„	38	11.800	107/115	„	norm.	6.000	60/83		+		
10	H. A.	42	2850/50	2 „	„	38.5	12.800	83/118	„	„	7.200	65/85			+	
11	K. L.	36	1670/50	7 mies.	„	37.5	4.400	80/103	nieust.	„	5.000	25/48				operow.
12	Cz. A.	22	11224/49	2 lata	„	—	7.500	27/56	ust.	„	7.000	12/32		+		
13	M. E.	45	8532/49	15 lat	„	—	3.500	65/104	„	„	3.800	18/43	+			
14	Ch. St.	36	8220/49	7 „	„	37.5	16.700	85/116	„	„	5.700	10/25		+		
15	N. M.	42	7887/49	3 lata	„	—	9.000	16/32	„	„	7.200	7/16			+	
16	P. St.	40	7638/49	2 „	„	38.5	7.000	60/95	„	„	7.000	10/25			+	
17	R. W.	34	8853/49	7 tyg.	„	38	12.000	85/120	„	„	6.200	35/60			+	operow.
18	B. St.	24	4246/50	2 „	„	37.5	9.200	75/104	„	„	6.600	32/50				
19	J. O.	31	10627/50	2 lata	„	38.5	12.300	116/124	nieust.	37.5	9.600	86/121				operow.
B. Nacieki zapalne zatoki Douglasa																
20	M. J.	23	7488/49	2 tyg.	silne	39.5	13.000	115/130	ust.	norm.	8.000	12/20	+			
21	S. K.	35	12911/50	8 dni	„	38	10.300	120/190	„	„	4.300	30/65		+		
C. Przewlekłe zmiany zapalne przydatków, gdzie stwierdza się tylko nieduże zgrubienie przydatków																
22	H. J.	31	8516/49	rok	„	37	4.700	30/46	„	norm.	5.000	12/25			+	
23	T. J.	26	11980/49	7 dni	„	37	7.700	15/36	b. z.	„	8.000	15/30			+	
24	M. M.	30	8022/50	8 mies.	średnie	—	6.600	15/35	mniejsze	„	4.300	6/21				+
D. Zapalenie otrzewnej gruźlicze z guzem przydatkowym gruźliczym																
25	B. J.	17	8939/49	6 mies.	silne	40	13.700	60/90	ust.	„	7.000	8/17	+			
E. Przewlekły naciek przestrzeni Retziusa																
26	S. J.	44	13358/49	2 lata	„	—	5.100	34/70	mniejsze	„	7.000	39/64				+
F. Naciek zapalny loco operationis po zachowawczym wyłuszczeniu mięśniaków																
27	P. M.	32	4903/49	2 tyg.	„	37.3	10.000	95/115	ust.	„	8.000	15/33		+		

tywnym stwierdzeniem cofania się zmian zapalnych. Zmiany te stawały się mniej bolesne przy obmacywaniu, dopiero później obserwowaliśmy zmniejszanie się całego guza. Zjawisko to możemy tłumaczyć tylko w ten sposób, że pod wpływem Nitrogranulogenu następuje zmniejszanie się przekrwienia, obrzęku i nacieku zapalnego w otoczeniu i w samym schorzałym narządzie.

Spostrzegaliśmy w wielu przypadkach wpływ skrzepiający polegający na poprawie samopoczucia i apetytu; u kilku chorych obserwowaliśmy przyrost wagi ciała nawet o kilka kilogramów.

W pięciu przypadkach operowanych ropniaków uzyskaliśmy możliwość badania histopatologicznego. Badanie wykazało przewlekły proces zapalny, a w jednym przypadku — operowanym z innego powodu już po wyleczeniu procesu zapalnego w przydatkach — stwierdzało się tylko „zwłóknienie bez ropienia z jednym ogniskiem ziarniny nieswoistej".

Resumując nasze spostrzeżenia, musimy dojść do wniosku, że Nitrogranulogen ma działanie przeciwzapalne. Działanie to polega raczej na wpływie na sam proces zapalny, skracając fazę wysiękową oraz przyspieszając wchłanianie wysięku, zależnie od okresu stanu zapalnego, w którym lek ten podano.

Naszym zdaniem Nitrogranulogen wzbogacił arsenał leków przeciw ostrym i przewlekłym zapalnym zmianom przydatków, skracając wybitnie czas leczenia. Ponieważ tą metodą przywracamy chorym wcześniej niż dotychczasowymi metodami zdolność do pracy, odnosimy wrażenie, że metoda nasza „spełnia zamówienie społeczne".

PIŚMIENNICTWO

1. Aleksandrowicz J. i Blicharski J.: Odczyny narządu krwiotwórczego u chorych leczonych dwuchloro-dwuetylo-metylominą czyli iperytem azotowym. Przegląd Lekarski nr 10, 1948. — 2. Aleksandrowicz J., Blicharski J., Lewy A., Misiaczek R. i Wolański A.: Wyniki prób leczenia gruźlicy płuc iperytem azotowym. Przegląd Lekarski 1948. — 3. Aleksandrowicz J., Blicharski J., Legeżyński St., Ślopek St. i Kowalczykowa J.: Nowe możliwości leczenia nitrogranulogenem. Polski Tygodnik Lekarski nr 16, 1949. — 4. Aleksandrowicz J., Legeżyński St., Kowalczykowa J.: Biologiczne lecznicze właściwości iperytu azotowego. Łódzkie Towarzystwo Lekarskie, maj 1949. — 5. E. Boyland: Chester Beatty Institute. Royal Cancer Hospital London S. W. 3: Biochemical Society Symposia nr 2, 1948. — 6. Danysz: Wpływ iperytu azotowego (dwuchloro-dwuetylo-metylaminy) na gonady. Rozprawy Wydz. Lekarskiego Polskiej Akademii Umiejętności. Tom 11, nr 6, str. 35. — 7. Dammin G. J. i Bukantz S. G.: Modification of biologic response in experimental hypersensitivity. Jour. Amer. Med. Soc. V. 139, nr 6, Febr. 3, str. 358, 1949. — 8. Filipowska I. i Konstantynowicz A.: Próby zastosowania nitrogranulogenu w ginekologii. Przegląd Lekarski nr 15—16, 1949. — 9. Fleischhackker H. i Klug H.: Nitrogen-Mustard-Behandlung von Blutkrankheiten und malignen Tumoren. Wien. Med. Woch. nr 43/44. str. 509—511. — 10. Mettler R. i Becker: Supression of local tissue reactivity (Shwartzman Phenomen) by Nitrogen Mustard, Benzol and X-ray irridiation. Proc. of the Bio. Soc. 69, 2, 1948. — 11. Kowalczykowa J.: Anatomo-patologiczne spostrzeżenia nad działaniem iperytu azotowego. Wykład. — 12. Legeżyński St.: Badania nad wpływem iperytu azotowego na zakażenie i zjawiska odpornościowe. — Badania nad działaniem bakteriostatycznym iperytu azotowego, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie. 10. 6. 1949.

Dr B. GASTOŁ Kraków

Składniki mineralne wody a wole w powiecie myślenickim

(Z Zakładu Higieny A. M. Kierownik: Prof. dr B. Nowakowski)

Wole jest chorobą szeroko rozpowszechnioną niemal we wszystkich krajach globu ziemskiego. Przez kilka stuleci była powszechna wiara w niektórych częściach świata, że jakość miejscowej wody do picia może określić wzrost wola. Z istniejących hipotez co do powstawania epidemii wola najwięcej danych przemawia za teorią jodową. Podwaliny pod tę teorię, jak wiadomo, położył francuski uczony Chatin jeszcze w ubiegłym stuleciu. On to już wykazał na drodze swych licznych badań chemicznych, że w górskich terenach w miarę wzniesienia się ponad poziom morza zmniejsza się zawartość jodu w glebie, wodzie i powietrzu, a równocześnie zwiększa się liczba chorych na wole wśród ludności zamieszkującej te tereny. Twierdzenie Chatina, że brak jodu w wodzie, glebie i w powietrzu jest przyczyną rozwoju endemicznego wola zostało w późniejszych latach między innymi potwierdzone przez Fellenberga w Szwajcarii, przez Mc. Cledona w Stanach Zjednoczonych oraz przez Instytut Medyczny w Tadżykistanie.

Fellenberg w swych licznych badaniach wykazał również istniejącą współzależność między zawartością jodu w produktach spożywczych, glebie i wodzie a stopą procentową wola w kilku miejscowościach szwajcarskich. Tenże autor na podstawie swych doświadczeń doszedł do wniosku, że świat roślinny czerpie z gleby jod rozpuszczalny w wodzie. Przeto badanie wody płytkich studzien na zawartość jodu może w przybliżeniu dać sąd o zawartości jodu w roślinach. Musi zatem istnieć z jednej strony zależność między zawartością jodu w glebie a w płytkiej wodzie gruntowej i z drugiej strony między zawartością jodu w glebie a jego zawartością w świecie roślinnym i zwierzęcym. Związek między zawartością jodu w wodzie do picia i występowaniem wola zostało wykazane także przez Mc. Clendon'a i Williams'a na podstawie badania rekrutów armii amerykańskiej. Autorzy ci podają, że tereny zaopatrzone w wody, zawierające 3 gamma jodu lub więcej na 1 litr były prawie wolne od wola. Późniejsze badania wykazały, że były to wody miękkie, a w okolicach bezwolowych wody

twarde zawierają przeciętnie najmniej 5 gamma jodu na 1 litr.

Dalej przegląd dzieci szkolnych w wieku 11—15 lat z czterech miejscowości angielskich, przeprowadzony przez J. A. Ryle, Margaret M. Mrray i Dogmar C. Wilson, daje nam możność porównania dzieci pijących wodę o małej zawartości jodu z grupą dzieci pijących wodę o dużej zawartości jodu. Liczba dzieci w poszczególnych miejscowościach wahała się w granicach 300—500. Dzieci pijące wodę o małej zawartości jodu wykazywały silniejszy rozwój wola.

Wymowne są również wyniki badań przeprowadzonych w Tadżykistanie, podane przez W. B. Chazana. Szereg rejonów wymienionej republiki podzielono na 4 strefy w zależności od charakteru wola. W poszczególnych rejonach przeprowadzono badania na jod zarówno w wodzie do picia, jak też i w rynkowych produktach spożywczych. Wyniki tych badań zostały ujęte w niżej załączonych tablicach 1, 2 i 3.

Tablica 1.

Nazwa strefy	Liczba obserw.	Liczba osób z powiększeniem tarczycy od 1—5 st..	Uwagi
A	5005	1,0	Podział na strefy wprowadzono w celu jaśniejszego zrozumienia dalszej treści.
B	4587	1,6	
C	1217	1,9	
D	930	3,0	

Tablica 2.

Strefa	Charakter zbiornika wody	Zawartość średnia jodu w gamma na 1 litr wody
A	Woda rzeczna	1,8
B	Woda rzeczna	1,6
C	Woda rzeczna i studzienna	1,6
D	Woda rzeczna i studzienna	0,5

Tablica 3.

Nazwa produktu	Zawartość jodu w gamma na 1 kg produktu — Strefy: A	B	C	D
Mleko	59	45	28	16
Jęczmień	69	51	38	26
Ryż oczyszcz.	38	15	11	8.9
Ziemniaki	35	28	19	—
Kapusta	2.6	1.2	0	0
Jaja	86	40	0	32
Mięso (baranina)	38	—	29	22

Tablice powyższe wskazują na wyraźną odwrotną zależność między zawartością jodu w wodzie do picia i produktach spożywczych a procentem ludności cierpiącej na wole.

Tak więc wyniki licznych badań wykazują odwrócony stosunek, jaki zachodzi między występowaniem wola a ilością jodu w glebie, wodzie oraz w pokarmach roślinnych i zwierzęcych. Tam, gdzie dostarczanie jodu z tych źródeł jest niskie, procent wola jest duży, a gdzie ludność żywi się pokarmami bogatymi w jod, jak np. ryby i inne produkty morskie, to współczynnik wola jest niski. Ten stosunek da się zauważyć najlepiej w odniesieniu do gleby i wody do picia. Co się tyczy wody, to przemawiają za tym również charakterystyczne przykłady z Anglii, gdzie przeprowadzono porównanie między 12 wsiami dwóch hrabstw pod względem zawartości jodu w wodzie a stopą procentową wola u dzieci szkolnych w wieku od 6—12 lat, których wyniki załączam w następującej tabeli 4.

Tablica 4.

Miejscowość	jod w wodzie w gamma na litr	%% wola
Somerset	2.9	56
Suffolk	8.2	3

Były tam również badane próbki mleka spożywanego przez dzieci szkolne, ale nie wykazały żadnych uderzających różnic w zawartości jodu w wymienionych miejscowościach. Badacze doszli do wniosku, że jakiś dodatkowy czynnik działa w okolicy Somerset, który podnosi normalne zapotrzebowanie na jod powyżej tego jakie jest w Suffolk (Special Report Series, No 217, 1936.

Na tej drodze, jak mówi Szniolis, analiza wody może nam dać tylko odpowiedź, czy ludność danej okolicy ma do dyspozycji mniejszą lub większą ilość jodu. W ten sposób, zestawiając wyniki średnie analizy wód z procentem chorych na wole, można w przybliżeniu wnioskować, czy istnieje zależność między nasileniem wola a ilością spożywanego jodu. Z tego powodu badanie wody do picia na jod ma olbrzymie znaczenie dla orientacji o zawartości jodu w danej okolicy.

Późniejsze badania dowiodły, że jod jest stałym składnikiem wszystkich tkanek ustroju, a zatem jest niezbędną składową częścią naszego codziennego pożywienia. Liczni badacze częściowo na podstawie określenia ilości wydzielanego jodu, a częściowo na podstawie danych eksperymentalnych na zwierzętach przyjmują, że dzienne zapotrzebowanie na jod dla dorosłych wynosi 100 gamma, dla dzieci i młodzieży w okresie wzrostu oraz dla kobiet ciężarnych 150 gamma. Według Eggenberga minimum zapotrzebowania dziennego dla człowieka dorosłego wynosi 40 gamma. Dlatego też nawet w tych okolicach, w których woda jest bogata w jod (przeciętnie 10 gamma na litr), nie może ona pokryć więcej aniżeli tylko części zapotrzebowania fizjologicznego. Przeto woda nie może być głównym źródłem jodu, aczkolwiek na podstawie badań zawartość jodu w wodzie wydaje się być czynnikiem określającym stan wola.

Badania wód studziennych na jod w Polsce były przeprowadzone w okresie międzywojennym przez Państwową Szkołę Higieny w War-

szawie (Szniolis i Marcinkowska-Łopieńska) oraz przez Zakład Badania Środków Spożywczych Uniw. Warsz. (Dr St. Krauze). Chociaż metodyka w obu przypadkach znacznie się różniła, to, jak zaznacza Krauze, wyniki jego badań P. Z. H. są w wielu razach zgodne. Szniolis i Marcinkowska-Łopieńska wykonali 111 analiz wody z płytkich studzień z poszczególnych powiatów Polski, które również wykazały pewną zależność pomiędzy ilością jodu w wodzie a nasileniem wola wśród ludności okolic podgórskich i górskich. Autorzy ci jednak podają, że wybór powiatu jako jednostki porównawczej nie jest odpowiedni, albowiem powiat jest terenem, w którym mogą się znajdować okolice o bardzo różnym nasileniu wola i bardzo różnej zawartości jodu w wodzie do picia. Lepiej zatem, jak podają, byłoby porównywać poszczególne wsie między sobą.

Tego właśnie zadania podjął się Zakład Higieny A. M. w ramach prac badawczych nad zagadnieniem endemii wola w pow. myślenickim i nowosądeckim. W pierwszej fazie badań została zorganizowana ekipa składająca się z 4 studentek ostatnich lat medycyny, w odpowiedni sposób przeszkolona. Należy tu zaznaczyć, że nie było chętnych lekarzy do tych badań. Powyższa ekipa stosując się do szczegółowych instrukcji przebadała w miesiącach letnich 1946 roku około 20.000 osób w wymienionych wyżej powiatach, należących u nas do najbardziej przez wole nawiedzionych. Prof. Nowakowski przeprowadził korelację między stopą wola a położeniem nad poziomem morza, rodzajem używanej wody, typem żywienia i wielkością mieszkania i uzyskał je w każdym przypadku, lecz w liczbach średnich. Ale w poszczególnych osiedlach i ich grupach zachodzi duża kapryśność i brane pod uwagę cechy, jak warunki terenowe, typ gospodarki, zamożność itp. nie dają pełnej korelacji ze stopą wola w badanych powiatach. Ale na podstawie stwierdzenia faktu skupienia znacznej ilości wolowatych w określonych granicach geograficznych, wskazujących na jakiś jeden czynnik przyczynowy związany z terenem, autor dochodzi do wniosku, że podstawowym czynnikiem etiologicznym badanej endemii wola jest niedobór jodu, aczkolwiek nie można wyłączać współdziałania i innych czynników natury społecznej czy przyrodniczej. Wobec tego autor wysunął konieczność uzupełnienia tych badań przeprowadzeniem analizy wody do picia i produktów spożywczych na jod.

W tej fazie badań Zakład Higieny nie był jeszcze przystosowany do przeprowadzania analiz laboratoryjnych. W roku 1949 Zakład Higieny przystąpił do powtórnych badań ludności w tych miejscowościach z uzupełnieniem przeprowadzania analiz wody na jod. Do badań porównawczych wody na jod wybrano cztery wsie pow. myślenickiego, mianowicie Skomielną Czarną, Krzczonów, Winiary i Liplas. Jak wynika z badań w pierwszej fazie, stopa procentowa wola w wymienionych miejscowościach układa się następująco: Skomielna Czarna — 60%, Winiary — 57%, Krzczonów — 24,5% i Liplas — 14,5% (Nowakowski).

Do badań tych posłużyłem się metodą Fellenberga w modyfikacji prof. Krauzego i we własnym przystosowaniu do możliwości technicznych naszego Zakładu. Przebieg tej analizy jest następujący: pobierano 2 lub 3 litry już uprzednio zalkalizowanej wody, którą odparowywano w kolbie do objętości 150 cm³; odparowaną wodę sączono przez mały sączek, osad przemywano dwukrotnie małą ilością wody gorącej, po czym przesącz odparowano w parownicy blaszanej na łaźni wodnej a następnie na płytce azbestowej do sucha, następnie parowniczkę z suchą pozostałością ogrzewano bezpośrednio w niewielkim płomieniu, ustawicznie poruszając parowniczką, aby jej dno nie rozżarzyło się do czerwoności, aż do chwili zniknięcia zapachu substancji organicznej; z kolei osad rozpuszczano w 3 cm³ wody destylowanej odjodowanej, po czym jeszcze raz odparowywano do sucha najpierw na łaźni wodnej, następnie na gorącej płytce azbestowej, a wreszcie bezpośrednio nad płomieniem aż do zniknięcia zapachu substancji organicznej; osad zeskrobywano ostrożnie i miażdżono tłuczkiem, po czym ekstrahowano czterokrotnie alkoholem, mianowicie pierwszy raz ekstrahowano 5 cm³ 85% alkoholu odjodowanego, a potem 3 razy po 5 cm³ 96% alkoholu odjodowanego; wyciąg alkoholowy dla równomiernego parowania cieczy rozcieńczono równą ilością wody odjod., dodawano 2 krople nasyconego roztworu węglanu potasu odjod. i na parowniczce blaszanej odparowywano na łaźni wodnej, pozostałość suszono na gorącej płytce azbestowej i ostrożnie nad płomieniem, wprowadzając i wyjmując parowniczkę żelazną aż do chwili zniknięcia zapachu śladów substancji organicznej; po ostygnięciu pozostałość ekstrahowano znowu czterokrotnie po 1 cm³ alkoholu odjod.: najpierw 1 cm³ 85%, a potem 3 razy po 1 cm³ 95% alkoholu; wyciąg alkoholowy rozcieńczono równą ilością wody odjod. i w analogiczny sposób odparowywano do sucha a osad suszono na płytce azbestowej, osad rozpuszczano w 8 cm³ wody odjod. i w razie żółtawego zabarwienia dodawano 1 kroplę nasyconego roztworu K_2CO_3, po czym odparowywano na parowniczce porcelanowej do sucha, ogrzewano na gorącej płytce azbestowej i po ostygnięciu jeszcze raz ekstrahowano czterokrotnie po 1 cm³ 96% alkoholu; wyciąg alkoholowy zadawano taką samą ilością wody odjod. oraz bez dodatku K_2CO_3 odparowywano w parowniczce porcelanowej na łaźni wodnej do sucha a osad suszono na słabo ogrzanej płytce azbestowej; po ostygnięciu osad rozpuszczano w 8 cm³ wody odjod., zakwaszano 3n kwasem siarkowym i do kwaśnego płynu dodawano 2 krople nasyconej wody

bromowej; płyn ten odparowywano w erlenmayerce o obj. 25 cm^3 bezpośrednio w płomieniu, ciągle mieszając aż do otrzymania objętości 1 i pół cm^3, po czym dwukrotnie uzupełniano wodą odjodowaną do obj. 8 cm^3 i z powrotem odparowywano do wspomnianej objętości, (objętości oznaczono na erlenmayerce kolorowym ołówkiem); po ostudzeniu płynu dodawano 0,1 cm^3 5% KJ i 2 krople świeżego ½% roztworu skrobii, a następnie płyn miareczkowano 1/1000n roztworem $Na_2S_2O_3$ aż do odbarwienia; dla lepszego uchwycenia momentu odbarwienia używano drugiej erlenmayerki z taką samą ilością wody destylowanej; do miareczkowania posługiwano się mikrobiuretą. Przy wykonywaniu analizy wody na jod robiono równocześnie próbę kontrolną z samych odczynników a wynik jej odejmowano od wyniku próby wody na jod.

W pierwszym etapie naszych badań chodziło o określenie zawartości jodu w przeciętnych próbach wody z wymienionych miejscowości. W tym celu pobrano ze wszystkich płytkich studzien w poszczególnych wsiach po 0,25 litra wody do 5-litrowych butli szklanych, po czym po przywiezieniu do laboratorium Zakładu natychmiast alkalizowano za pomocą odjodowanego nasyconego węglanu potasu (na każdy litr wody dodawano 1 cm^3 K_2CO_3), a to w celu zapobiegania utracie jodu. Do badań prób przeciętnych wody na jod pobrano cztery razy w Skomielnej Czarnej, tj. w dniu 12. VII. 1949 r., 8. IX. 1949 r., 27. X. 1949 i 10. III. 1950 r., cztery razy w Krzczonowie, tj. w dniu 12. VII. 1949 r., 9. IX. 1949 r., 2. XII. w dniu 29. IX. 1949 r., 16. XII. 1949 r. i 19. VI. 1950 r. oraz w Liplasie 3-krotnie, tj. w dniu 29. IX. 1949 r., 30. XII. 1949 r. i 18. VII. 1950 r. Równocześnie w tym samym czasie we wszystkich miejscowościach pobierano oddzielnie próby wody na inne składniki mineralne, jak wapń i magnez. Na zawartość jodu wykonano łącznie 29 analiz prób przeciętnych których wyniki ujęto w następującą tablicę 5.

Tablica 5.

Miejscowość	Stopa procentowa wola	Procent wola II i III st.	Głębokość studni w m	Średnia jodu w gamma na litr.	Ilość analiz	Twardość ogólna	Twardość stała	Twardość przejśc.	MgO mg/litr	CaO mg/litr
Skomielna Cz.	60	16,36	0,5—2	0,66	8	5,22	1,83	3,39	39,20	9,56
Winiary	57	12,71	1— 8	0,87	6	11,46	2,97	8,49	92,70	12,03
Krzczonów	24,5	10,23	1— 7	2,03	8	11,94	2,99	8,94	61,30	41,40
Liplas	14,5	—	5—10	4,08	7	18,32	5,26	12,35	110,30	50,03

Z powyższej tablicy widać, że zachodzi wyraźna odwrotna korelacja między stopą procentową wola w wymienionych wsiach a średnią zawartością jodu badanych wód. Czyli im mniej jodu zawiera dana woda, tym większy procent ludności cierpi na wole endemiczne. Co więcej, z tablicy tej wynika, że zachodzi również ujemna współzależność między przeciętną zawartością jodu w wodzie a procentem wola II i III stopnia wśród wolowatych. Ta korelacja może przemawiać za tym, że znaczniejsze powiększenie gruczołu tarczowego, wyrażone II i III stopniem wola jest wyrazem ilościowej różnicy jodu w wodzie, a nie jakiegoś dodatkowego czynnika. Innymi słowy różnice w stopie wola miejscowości i wielkości wola korelują doskonale z różnicami w zawartości jodu w wodzie płytkiej.

Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki poszczególnych prób wahały się w następujących granicach: w Skomielnej Czarnej od 0 — 1,04 gamma/litr, we Winiarach od 0,62 — 1,24 gamma, w Krzczonowie od 1,55—2,90 gamma i w Liplasie od 2,75—5,59. Zatem i poszczególne wyniki również przemawiają za istniejącą ujemną współzależnością. Różnice między poszczególnymi wynikami należało by tłumaczyć prawdopodobnie tym, że próby wody były pobierane w różnych porach roku i przy różnym stanie pogody, niezależnie od możliwości technicznej niedokładności.

Otrzymane wyniki w pewnym stopniu potwierdzałyby również dane ankiety w sprawie wola na Podkarpaciu (prof. Nowakowski), że wyższa stopa procentowa wola (Skomielna Czarna) jest związana z wodami powierzchniowymi (studnie 0,5—2 m głębokości), niska zaś stopa wola (Liplas) pozostaje w związku z wodą gruntową (studnie 5—10 m głębokie). Należy tu zaznaczyć, że studnie Skomielnej Czarnej nie są w ścisłym tego słowa znaczeniu studniami. Są to raczej powierzchowne źródełka, w znacznej części głębokie na ½ m. Zatem istotnie nie można by się zgodzić z twierdzeniem Fellenberga, jakoby wody powierzchniowe były obfitsze w jod niż wody głębsze. Nie jest jednak wyłączone, że wody powierzchniowe po okresie silnych i długotrwałych deszczów mogą być bogatsze w jod, wraz z opadami bowiem jod dostaje się z powrotem do wód i ziemi. Że wody głębokie zawierają więcej jodu niż powierzchniowe, potwierdzają to również badania Szniolisa i Marcinkowskiej-Łopieńskiej, którzy wykazali, że płytkie studnie z Mokotowa zawierają 0,55 gamma/litr jodu, podczas gdy studnie artyzyjskie na terenie Warszawy zawierają wysokie stężenie jodu (10—45,6 gamma/litr).

Uzyskanie powyższych wyników dało nam podstawę do przeprowadzania dalszych, więcej

szczegółowych badań wody na jod, mianowicie wody pobranej z pewnych domów w obrębie tych samych miejscowości. W drugiej fazie badań chodziło bowiem o to, jak dalece zachodzi zależność wola u mieszkańców różnych domów, pijących wodę wyłącznie z własnych studzien.

W tym celu pobierano indywidualne próby wody, oddzielnie do analizy jodowej, a oddzielnie na związki wapnia i magnezu. W Skomielnej Czarnej pobrano w dniu 27. X. 1949 r. ze studzien K. W. Nr 232 i M. W. Nr 139 oraz w dniu 10. III. 1950 r. ze studzien M. W. Nr 139, K. W. Nr 232, B. J. Nr 110, R. J. Nr 32, Z. M. Nr 118, W. A. Nr 107.

We Winiarach pobrano w dniu 16. XII. 1949 r. ze studzien M. P. Nr 17 i W. M. Nr 72 oraz w dniu 19. VII. 1950 r. ze studzien M. P. Nr 17, N. W. Nr 20, Ł. S. Nr 48, W. M. Nr 72, N. J. Nr. 91 i W. B. Nr 8.

W Krzczonowie pobrano w dniu 2. XII. 1949 r. ze studzien P. J. Nr 31, G. F. Nr 32 i S. A. Nr 18 oraz w dniu 12. IV. 1950 r. ze studzien S. A. Nr 18, P. J. Nr 31, P. B. Nr 186, B. W. Nr 49, F. J. Nr 9 i G. F. Nr 32.

Tablica 6. Skomielna Czarna

Nazwisko i imię (inicjały)	Nr domu	Ilość wolowatych	Średnia jodu gamma/l.	Ilość analiz	Tw. ogól. st. niem.	CaO mg/litr	MgO mg/litr
K. W.	232	0/6*	2,60	5	6,1	12,25	35,60
W. A.	107	0/7	2,17	2	3,24	22,60	7,00
M. W.	139	3/7	1,79	5	6,34	19,34	31,35
B. J.	112	6/9	2,06	3	6,60	15,70	13,70
R. J.	32	5/6	1,08	2	8,20	46,70	47,37
Z. M.	118	6/7	0,31	2	8,64	22,60	45,80

Tablica 7. Winiary

	48	0/6	1,55	2	12,68	72,80	38,50
W. M.	72	0/6	3,46	6	9,54	90,40	3,50
M. P.	17	2/5	1,28	4	7,54	64,00	5,00
N. W.	20	4/5	2.17	3	16,68	100,08	47,10
N. J.	91	3/3	2,57	3	18,08	120,80	42,80
W. B.	8	4/4	0,46	2	18,08	156,80	17,10

Tablica 8. Krzczonów

S. A.	18	0/9	9,64	2	21,00	106,65	75.85
P. B.	136	0/7	5,11	2	16,68	82,30	60,30
G. F.	32	3/11	1,65	4	12,02	58,90	43,80
P. J.	31	2/5	3,59	4	12,09	82,90	23,60
B. W.	49	5/7	1,55	2	23,48	150,00	60,50
F. J.	29	6/7	0,31	2	17,60	114,50	44,00

Tablica 9. Liplas

P. S.	7	0/8	7,54	6	20,74	140,80	47,35
P. A.	24	0/7	3,18	4	33,64	184,80	108,20
G. J.	60	0/7	16,01	2	24,60	114,00	93,70
W. A.	31	2/5	3,41	4	14,64	55,40	65,00
P. A.	15	3/5	2.28	3	30.20	148,90	106,30
T. J.	21	4/4	0,85	3	38,28	200,20	130,40

Legenda: * — 0/6 oznacza O członków rodziny cierpiących na wole na 6 osób zamieszkujących pod tym samym numerem.

W Liplasie pobrano w dniu 2. XII. 1949 r. od P. S. Nr 7 i W. A. Nr 31 oraz w dniu 18. VII. 1950 r. od P. S. Nr 7, P. A. Nr 13, T. J. Nr 21. P. A. Nr 24, W. A. Nr 31 i G. J. Nr 60.

Ogółem wykonano 77 analiz wody na jod i taką samą ilość analiz na twardość ogólną oraz na zawartość CaO i MgO. Dla skorelowania wyników z ilością wola wykorzystano karty badania wymienionych rodzin, przebadanych na wole w lecie 1949 r., z których to kart odnotowano liczbę wolowatych na ogólną ilość członków danej rodziny. Wyniki tych kart i prób indywidualnych wody zestawiłem w tablicach nr 6, 7. 8 i 9.

Na wstępie należy zaznaczyć, że nie mamy tu do czynienia ze średnimi wola z całego osiedla, lecz tylko w poszczególnych rodzinach, wobec tego przy korelacji między występowaniem wola a zawartością jodu w wodzie z góry należy oczekiwać daleko większych wahań, albowiem oprócz czynnika zasadniczego, jakim jest niewątpliwie jod, wchodzą w rachubę i inne czynniki, zawarte w średnich. Rozpatrując tablice indywidualne, uderza nas tym bardziej, że ta zależność i w tym wypadku jest dosyć wyraźna. Z przytoczonych bowiem danych we wszystkich tablicach można by wysnuć ogólny wniosek, tj. że rodziny używające wody do picia o większej zawartości jodu nie zapadają na wole lub tylko kilku z członków rodziny wykazuje wole. Natomiast rodziny, korzystające ze studzien, których wody zawierają małą ilość jodu, w znacznej liczbie swych członków wykazuje wole. Z tablic wynika dalej, że niemal we wszystkich uwzględnionych miejscowościach wody studzienne, z których korzystają rodziny całkowicie wolne od wola, zawierają powyżej 2 gamma jodu na 1 litr wody. Przeciętna zawartość jodu we wziętych pod uwagę wodach studziennych, z których korzystają rodziny bezwolowe wynosi w Skomielnej Czarnej 2,38 gamma/litr, w Winiarach — 2,50 gamma/litr, w Krzczonowie — 7,37 gamma/litr a w Liplasie — 8,80 gamma/litr. Aczkolwiek liczba analiz nie jest duża, to jednak otrzymane średnie jodu w wodzie w naszym przypadku mogłyby pozwolić na przypuszczenie, że woda do picia ze średnią zawartością jodu powyżej 2 gamma/litr przy braku wszelkich innych czynników wolotwórczych byłaby wskaźnikiem, że nie będzie rozwoju wola endemicznego w danej miejscowości. Mimo że rozpatrując poszczególne rodziny z różnych miejscowości również stwierdzamy korelację pomiędzy wolem a poziomem jodu w wodzie, widać z danych tablic, że w miejscowościach o wyższej średniej jodu w wodzie wole w rodzinie występują, mimo iż jodu w wodzie jest ponad 3 gamma, które chronią przed wolem w innych miejscowościach. To zjawisko należało by tłumaczyć możliwością odchyleń wskutek małej liczby obserwacji lub też działaniem innych czynników wolotwórczych albo sumą tych momentów, o czym będzie poniżej mowa.

Natomiast charakterystyczną rzeczą jest to, że wszyscy członkowie rodzin, którzy piją wodę o zawartości jodu poniżej 1 gamma/litr zapadają na wole endemiczne. Byłoby to zgodne z teorią, że endemia wola występuje w tych miejscowościach, w których przeciętna zawartość jodu w wodzie płytkich studzien wynosi poniżej 1 gamma/litr. Przemawia to wszystko za tym, że jod jest zasadniczym czynnikiem, od którego zależy stan fizjo-patologiczny gruczołu tarczowego.

Potwierdzałaby to jeszcze tablica nr 10, która dowodzi, że niezależnie od miejscowości stopień wolowatości w rodzinie koreluje wyraźnie z zawartością jodu w wodzie.

Tablica 10.

Średnie jodu w 3 grupach indywidualnych z 4 osiedli badań.

Grupa	Średnie jodu w gamma na litr	Ilość analiz	Wartości krańcowe jodu w gamma/litr wody
I	5,69	31	1,24—16,79
II	2,29	24	0,62— 5,28
III	1,32	22	0 — 3,11

Legenda: I grupa oznacza zero wola w rodzinie
II „ „ , że część członków rodziny ma wole
III „ „ , że wszyscy lub prawie wszyscy w rodzinie mają wole.

Aczkolwiek można przyjąć, że absolutny lub względny niedobór jodu jest podstawową przyczyną endemii wola, to również i inne czynniki wolotwórcze muszą być wzięte w rachubę. Różni badacze są zgodni w tym, że wole czasami może rozwinąć się na drodze naturalnej lub może być wywołane sztucznie na drodze eksperymentalnej, mimo widocznej, dostatecznej zawartości jodu w pokarmach i w wodzie. Przyczyną tego jest fakt, że w pewnych terenach lub też wśród pewnych okoliczności jakieś czynniki mogą spowodować podniesienie normalnego zapotrzebowania na jod i w ten sposób mogą uczynić niewystarczającym, co w innym wypadku mogłoby stanowić dostateczną ilość. Wiemy, że fizjologiczne zapotrzebowanie dla zwiększonego wydzielania gruczołu tarczowego w okresie dojrzewania płciowego może spowodować względny niedobór jodu. Mogą tu również działać pewne czynniki dietetyczne takie, jak nadmiar tłuszczu, nadmiar wapnia itp., które także zwiększają zapotrzebowanie na jod.

Wielkie znaczenie w rozwoju wola endemicznego przypisuje się twardości wody. Dawniej sądzono, że czynnikiem etiologicznym w powstawaniu endemii wola jest wapń. Fellenberg na podstawie swych badań twierdził, że wody twarde mają zawierać mało jodu. Późniejsze jednak badania wykazały niezbicie, że wole endemiczne mogą występować i w miejscowościach z bardzo miękką wodą, jak np. w angielskich miejscowościach Inverness i Dumfries. Hipoteza Fellenberga nie wytrzymuje krytyki również i z tego powodu, albowiem istnieją okolice, jak Windsor, gdzie woda jest twarda, a mimo to posiada wysoką zawartość jodu albo Huntingdon, gdzie woda jest bardzo twarda a poziom jodu wysoki (Margaret M. Murray, J. A. Ryle). Według Sucklinga wody o twardości mniejszej niż 5 stopni (5 mg $CaCO_3$ na 100 ml) zostały sklasyfikowane jako miękkie, wody z twardością powyżej 10 stopni jako twarde, a wody z twardością powyżej 30 stopni jako wody bardzo twarde.

Powyższe dane odnośnie stosunkowych ilości wapnia do jodu w wodzie potwierdzają również własne badania. Z tablicy nr 5 uderza nas zjawisko, że raczej wody twarde zawierają więcej jodu. Widzimy tu pozytywną współzależność między ilością jodu na 1 litr wody a twardością ogólną w tej samej ilości wody. Osiągnięte liczby przeczyłyby teorii Fellenberga, jakoby wody twarde miały zawierać mało jodu. Z tablic indywidualnych nie widać tak wyraźnej korelacji, niemniej jednak stwierdzamy wody o dużej twardości i dużym poziomie jodu, np. w Krzczonowie (S. A. — tw. ogól. 21 st., CaO — 106,65 mg/litr, jod — 9,64 gamma/litr, cała rodzina składająca się z 9 osób bez wola) oraz w Liplasie (P. S. — tw. ogól. 20.74 st., CaO — 140,80 mg/litr, MgO — 47,35 mg/litr, jod 7,35 gamma/litr, cała rodzina z 8 członków bez wola i C. J. — tw. ogól. 24,60 st. CaO — 114,00 mg na litr, MgO — 93,70 mg/litr jod — 16,01 gamma na litr, cała rodzina z 7 osób bez wola). Odwrotnie są wody miękkie o małej ilości jodu, np. w Skomielnej Cz. (W. A. — tw. ogól. — 3,24 st., CaO — 22,60 mg/litr. MgO — 7,00 mg/litr. jod — 2,17 gamma/litr, cała rodzina z 7 osób bez wola) oraz w Winiarach (W. M. — tw. ogól. 9,54 st., CaO — 90,40 mg/litr, MgO — 3,50 mg na litr, jod — 3,46 gamma/litr, 6 członków wszyscy bez wola).

Z tablic naszych nie można również zauważyć jakiegokolwiek wpływu stosunku związków wapnia do związków magnezu na zawartość jodu w wodzie względnie na stopę procentową wola. Na ogół wszystkie wody z wyjątkiem Krzczonowa zawierają więcej związków wapnia aniżeli magnezu. Nie widzimy także żadnych różnic, jeżeli chodzi o wpływ twardości stałej i przejściowej na zawartość jodu w wodzie. Można jedynie powiedzieć, że we wszystkich badanych wodach twardość przejściowa jest daleko większa aniżeli twardość stała. Przeto oddzielne oznaczenia twardości stałej i przejściowej pod tym względem nie posiada istotnego znaczenia.

Tak więc twierdzenie, że wody twarde zawierają mało jodu w świetle ostatnich badań nie **odpowiada rzeczywistości.** Ale zawartość wapnia w wodzie czy też twardość wody w ogól-

ności może być rozważana tylko w stosunku do jodu. Raczej należało by wnioskować, że niestosunek między jodem a wapniem (mało jodu, dużo wapnia) może być uważany tylko jako częściowa przyczyna endemii wola. Ten antagonizm wapniowo-jodowy może nam tłumaczyć w pewnym stopniu, dlaczego pewna ilość członków rodzin zapada na wola, mimo używania wody o wyższej zawartości jodu, chroniącej w innych wypadkach przed rozwojem wola. Np. przy zawartości 2 gamma jodu na 1 litr wody i stosunkowo małej zawartości wapnia, bo 22.60 mg/litr nie pojawiają się wole u żadnego z członków rodziny (W. A. Skomielna Cz.), podczas gdy w innym wypadku przy tym samym poziomie jodu w wodzie, lecz dużej twardości (180,80 mg/litr CaO), prawie wszyscy członkowie cierpią na wole (N. W. — Winiary) lub przy tej samej zawartości jodu a zawartości wapnia w ilości 106.30 mg/litr na 5 osób 3 posiadają wole (P. A. — Liplas).

W ten sposób również fakt, że w Skomielnej Czarnej 40% ludności nie wykazuje wola, mimo bardzo niskiej średniej jodu w wodzie, można by tłumaczyć jako skutek miękkości wody. Należało by przyjąć, że stopień spożycia wapnia może wpłynąć na wykorzystanie jodu przez ustrój człowieka.

Jeżeli weźmiemy pod uwagę, że dobowe zapotrzebowanie na jod wynosi 100 gamma a minimum 40 gamma, to jasne staje się, że woda nie może być głównym źródłem dowozu jodu. Są nim, jak wiadomo, pokarmy bogate w jod i te ochraniają ustrój przed rozwojem wola. Ale — jak już wyżej zaznaczono — ilość jodu w wodzie z płytkich studzien jest wyrazem zawartości jodu w glebie, a tym samym i w pokarmach roślinnych i zwierzęcych danej okolicy. Stąd przeprowadzanie badania wód płytkich na jod i wapń posiada doniosłe znaczenie i wartość rozpoznawczą pod względem epidemiologicznym. I można by wysnuć dalszy wniosek, iż w zasadzie do rozpoznania i następnie racjonalnego zwalczania endemii wola wystarczyłoby przeprowadzenie analiz przeciętnych prób wody z płytkich studzien na zawartość jodu i związków wapnia.

PIŚMIENNICTWO

Sherman: Chemistry of food and Nutrition 1946. The Macmillan Company, New York. — Medical Research Council No 19: Thyroid Enlargement and other changes related to the Mineral Content of Drinking Water. London: His Majesty's Stationary Office 1948. — W. B. Chazan: Niekotorie dannyje o sodzierżanii joda w wodzie i piszczewych produktach iz rejonow zabolewania endem. zobom w Tadżykistanie. Gigiena i San. 949. 6. Iodine Facts 271—380. Iodine Educational Bureau, London. E. C. 2. — A. Szniolis i H. Marcinkowska-Łopieńska: Badanie wód polskich na zawartość jodu w związku z zagadnieniem wola. Archiwum Chemii i Farmacji T. I. Warszawa 1934. — A. Szniolis i H. Marcinkowska-Łopieńska: Jod w przyrodzie i jego związek z wolem. Warszawa 1936 r. — St. Krauze: Badanie nad zawartością jodu w niektórych wodach polskich. Wiadomości Farmaceutyczne. 1935 r. Nr 7. — Władysław Elmer. Fizjologia i patologia przemiany jodu. Kraków 1937. — B. Nowakowski: Wyniki ankiety w sprawie wola na Podkarpaciu, Zdrowie Publ. 1957. Nr 4. — Spis wola w powiatach myślenickim i nowosądeckim w roku 1946. Warszawa 1947 r. — Rodzinne występowanie wola endemicznego. Warszawa. 1948 r.

Prof. Dr TEOFIL ZALEWSKI Wrocław

Przypadek raka wyrostka sutkowego

(Z Kliniki Oto-Laryngologicznej Uniwersytetu Wrocławskiego)

Nowotwory złośliwe narządu słuchowego nie należą do zjawisk częstych. Z nowotworów złośliwych najczęściej mamy do czynienia z rakiem, który albo pochodzi z otoczenia lub też powstaje w narządzie słuchowym jako cierpienie pierwotne. Najczęściej rak umiejscowia się na muszli usznej i w uchu środkowym. Co do ucha środkowego to za miejsce wyjścia raka uważana jest jama bębenkowa a jako przyczyna powstania podawane jest długotrwałe przewlekłe ropienie ucha środkowego. Z jamy bębenkowej zmiany nowotworowe przechodzą na sąsiednie części narządu słuchowego a nawet wychodzą poza narząd słuchowy. W literaturze znane są przypadki raków narządu słuchowego powstałe w przebiegu schorzeń rakowatych innych narządów. W czerwcu roku 1940 mieliśmy sposobność w Klinice Lwowskiej spostrzegać przypadek raka narządu słuchowego, który swym przebiegiem odbiegał od zwykle spostrzeganych.

Podaję w krótkości historię choroby:

1. VI. 1940 r. mężczyzna lat 76 od trzech miesięcy odczuwa ból w uchu prawym i poza uchem, wydzieliny nie zauważył, nie odczuwa też jakiegoś wybitniejszego upośledzenia słuchu. Przed tygodniem zauważył, iż twarz mu się wykrzywiła po prawej stronie oraz że nie może zamknąć powiek, wzmogły się też bóle w uchu i poza uchem.

Stan obecny: Prawe oko zaczerwienione, łzawi, powiek zamknąć nie może, usta wykrzywione na lewo. Za uchem prawym nieznaczny obrzęk przy ucisku niebolesny. Badanie ucha prawego wykazuje: na tylnej ścianie zewnętrznego przewodu usznego widoczna jest ziarnina. Bębenek o mniej wyraźnym rysunku zmętniały, nie przedziurawiony. Ucho lewe bez zmian. Badanie stroikami wykazuje po obydwóch stronach upośledzenie dla tonów wysokich odpowiadające wiekowi, nadto po stronie prawej cokolwiek większe upośledzenie dla tonów niskich. Próba przewodnictwa ciepła na wyrostku sutkowym prawym wykazała wskaźnik pięć. Ciepłota ciała prawidłowa. Na podstawie wyniku badania postawiono rozpoznanie: Status post otitidem med. ac. dextr. Mastoiditis. Przyjęliśmy, że mamy tutaj do czynienia z łagodnym przebiegiem ostrego zapalenia ucha środkowego, w następstwie którego rozwinęły się zmiany

[1]) Monatschrift f. Ohrenheilkunde 1937.

w wyrostku sutkowym. 4. VI. wykonano w uśpieniu trepanację wyrostka sutkowego.

Po nacięciu skóry stwierdzono zniszczenie kości na znacznej przestrzeni. Wyrostek sutkowy prawie cały wypełniony guzem miękkim, silnie krwawiącym, który wypełnia przestrzeń od zatoki esowatej do przewodu usznego, którego kostna ściana jest zniszczona aż do jamy wyrostkowej i ku dołowi do szczytu wyrostka.

Guz usunięto o ile możności całkowicie. Ranę wytampowano i częściowo zeszyto. Jama bębenkowa została nietknięta. Badanie histo-patologiczne guza wykazało: Adenocarcinoma. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Rana poza uchem zagoiła się. Wedle posiadanych wiadomości chory w grudniu 1940 r. zmarł: przyczyna śmierci nie jest nam znana. Wydaje mi się, że przypadek ten możemy uważać za pierwotny rak wyrostka sutkowego.

WŁADYSŁAW FEJKIEL
i MIECZYSŁAW PIETRZYK Kraków

Zachowanie się ciśnienia tętniczego w chorobie nadciśnieniowej powikłanej niedomogą korowo-nadnerczową.

(Z I Kliniki Chor. Wewnętrznych A. M. Kierownik: Prof. dr L. Tochowicz)

Charakterystyczną cechą uszkodzeń kory nadnercza jest bardzo niskie, przeważnie niżej 100 mm Hg zachowujące się skurczowe ciśnienie tętnicze. Znane są jednak przypadki, w których mimo rozwiniętej choroby Addisona ciśnienie tętnicze pozostawało w normie. Zjawiska takie tłumaczono tym, że zależały one od uszkodzenia wyłącznie części korowej nadnercza przy nienaruszonej części rdzeniowej. Ber i inni autorzy zbijają to twierdzenie, uważając, że nigdy prawie nie spotykamy takiego stanu, gdzieby obok części korowej również część rdzeniowa nie ulegała procesom chorobowym. Widywano też takie stany, w których usunięcie nadnerczy w całości nie pozbawiało naczyń tętniczych właściwego im napięcia i prawidłowego ciśnienia krwi. Podobny właśnie przypadek chorobowy przewlekłej niedomogi kory nadnercza powikłanej nadciśnieniem tętniczym obserwowaliśmy w Klinice. Spróbujemy go omówić i wytłumaczyć.

Chory T. J., lat 60, pracownik kolejowy, żonaty, nr prot. st. chor. 7357/55/950. Przybył do kliniki 26. II. 1951 r. podając, że około połowy grudnia 1950 roku przebył grypę, po której nie może przyjść do siebie. Odczuwa duże osłabienie, suchy kaszel, nocne poty, zupełny brak apetytu; miewa także zawroty głowy oraz ochotę do pokarmów słonych. Stracił na wadze około 15 kg. Przebyte choroby nie dają się związać ze schorzeniem obecnym. Jedynie w wywiadzie rodzinnym podkreślić należy, że matka jego zmarła w 33 roku życia na gruźlicę płuc. Ma dobre warunki mieszkaniowe, odżywia się średnio. Wzrostu średniego, waży 68 kg. Skóra wiotka, wilgotna, o brązowym zabarwieniu na twarzy, tułowiu, kończynach górnych, zaś słabiej na kończynach dolnych. Okolice odbytu, narządów płciowych i wewnętrznych górnych powierzchni ud wybitnie ciemno zabarwione. Uwłosienie głowy przerzedzone, zwłaszcza na szczycie. Włosy cienkie, uwłosienie skąpe pod pachami i na piersiach. Język wygładzony o zabarwieniu różowo-sinawym; tony serca głuchawe, ciśnienie tętnicze 170/60, ciepłota 37,6° C, okolica lewej nerki tkliwa na oklepywanie. Badania dodatkowe: w moczu zjawiają się od czasu do czasu ciałka białe do 15 w polu widzenia. Poza tym mocz bez zmian. Badanie krwi. Hb 85%, c. czerw. 3,960.000, wskaźnik 1, c. b. 9,400. W obrazie odsetkowym: pałeczkowatych 1%, wielopłatowych 52%, eozynofilów 1%, monocytów 6%, limfocytów 40%, oB po 1 godz. 10, po 2 godz. 27 mm. OWa i inne ujemne. Żołądek wydziela prawidłowo. Prątków Kocha w plwocinie nie wykryto. Prześwietlenie rtg. klatki piersiowej wykazało: w prawym szczycie zgrubienie opłucnej, w środkowym polu płuca prawego blizna opłucnej międzypłatowej. Zrosty na kopule przepony prawej oraz w zatoce. Radiologiczne badanie siodełka tureckiego zmian nie wykazało. Badaniem rtg. orientacyjnym nerek stwierdzono nieznaczne powiększenie cienia nerki lewej. W obrębie rysunku nerek zwłaszcza ich górnych brzegów nie widzimy nieprawidłowych cieni wapniowych. Badanie ekg. wykazuje wyraźnie zaznaczone cechy niedomogi wieńcowej zwłaszcza w zakresie komory prawej. Badanie okulistyczne: oderwanie tęczówki pochodzenia pourazowego oka prawego, zaczynająca się katarakta obydwu oczu, dno obu oczu prawidłowe. Zawartość cholesterolu w surowicy krwi 187 mg%, wapnia 11,2 mg%, reszty azotowej 40 mg%, fosforu 3,72 mg%, potasu 23,1 mg%. Obciążenie cukrowe daje nam obraz krzywej patologicznej, która wychodzi ze 112 mg% na czczo, poprzez 206 mg%, 239 mg%, 206 mg% a opada jedynie do 141 mg%. Próba z obciążeniem insuliną daje nam również krzywą odchyloną nieco od normy. Zawartość chlorku sodu w surowicy krwi: 468 mg%, próba obciążenia chlorkami daje krzywą lekko podwyższoną i płaską. Próby czynnościowe nerek nie wykazały zaburzeń w rozcieńczaniu i zagęszczaniu. Próba Robinsona dodatnia. Próba Millona 1 +. Próba Sergent ujemna. Próby Thorna z A. C. T. H. nie wykonano. Próby biologicznej na wydalanie 17 ketosteroidów z powodu trudności technicznych również nie wykonano. Próba oziębiania wyraźnie dodatnia: ciśnienie wyjściowe 160/65, po 15 sek. wzrost ciśnienia do 195/95, powrót do ciśnienia wyjściowego dopiero po 5 minutach.

Ustaliliśmy, że w naszym przypadku mamy do czynienia z niedomogą nadnercza głównie części korowej. Charakterystyczne dane dla tego schorzenia znajdujemy a) w wywiadach: wyraźne osłabienie, brak łaknienia, duży spadek na wadze, pociąg do słonych pokarmów b) w spostrzeżeniach klinicznych: ciemne zabar-

wienie skóry, cienkie i skąpe uwłosienie zwłaszcza pod pachami i na piersiach c) w badaniach dodatkowych: dodatnia próba Robinsona, dodatnia próba Millona, patologiczna krzywa po obciążeniu cukrowym, odchylona od normy krzywa po podaniu dożylnym insuliny, podwyższona zawartość potasu w surowicy krwi, zmieniona krzywa po obciążeniu chlorkami oraz zwiększony odsetek limfocytów we krwi. Obraz kliniczny zaciemniało nam jedynie podwyższone ciśnienie tętnicze. Wiadomo bowiem, że między innymi do najbardziej charakterystycznych cech towarzyszących niedomodze korowo-nadnerczowej jest niskie ciśnienie krwi, tymczasem chory nasz podaje, że od kilku lat mierzone u niego ciśnienie krwi utrzymywało się mniej więcej na wysokości 160—170 mm Hg ciśnienia skurczowego. Widzimy więc, że mimo, że mamy obraz rozwiniętej niedomogi nadnercza to ciśnienie tętnicze jest podwyższone. Jak już przedtem wspomniałem widywano takie stany, ale bardzo rzadko. W piśmiennictwie światowym opisano ich około 20. Pierwszy Porak zwrócił uwagę, że w przebiegu niedomogi kory nadnercza możemy spotkać nadciśnienie. Millot i Magne próbują to zjawisko tłumaczyć. Przyjmują oni, że mogą wystąpić różne teoretyczne możliwości. Jedna możliwość to istnienie nadciśnienia przed wystąpieniem niedomogi korowo-nadnerczowej. W takim przypadku pojawienie się niedomogi korowo-nadnerczowej powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. Podawanie w tych przypadkach hormonu korowego wywoływało z powrotem zwyżkę ciśnienia. Istnieją też przypadki, w których stwierdzano uszkodzenie nerek w postaci przewlekłego kłębuszkowego zapalenia z nadciśnieniem tętniczym. Dołączająca się do tego choroba Addisona powodowała również spadek ciśnienia krwi. Millot i Magne przypuszczają, że przy zniszczeniu kory nadnercza a względnie zachowanej części rdzeniowej może przyjść do wyrównawczego przerostu komórek chromofilnych albo paraganglionowych (pheochromocytoma), które przez swoją wydzielinę mogą spowodować zwyżkę ciśnienia. Porak nie wyklucza, że nadciśnienie w przebiegu choroby Addisona może być pochodzenia sympatycznego w następstwie podrażnienia przez procesy zapalne plexus iuxta-suprarenalis. To spostrzeżenie oparł na przypadku sekcyjnym, w którym stwierdził czynny proces gruźliczy w części tak zwanej sympatycznej kory nadnercza, a za życia rozpoznawał niedomogę kory nadnercza z melanodermią i nadciśnieniem tętniczym. To drażniące działanie mogą wywołać wszelkie procesy zapalne nawet jednostronne lub przekrwienie tkanki korowej dookoła zniszczonych ognisk.

Zagadnienie to w naszym przypadku wygląda bardziej jasno. Ujemne wywiady, badanie moczu i zawartość RN we krwi, próby czynnościowe nerek, badanie dna oka wykluczają nerkowe pochodzenie nadciśnienia. Za procesem zapalnym toczącym się w okolicy plexus iuxta-suprarenalis może przemawiać: powiększenie lewej nerki stwierdzone rtg., bolesność tejże przy opukiwaniu, nieznaczny wzrost ilości leukocytów we krwi oraz stany podgorączkowe. Argumenty przeczące są jednak mocniejsze. Już sam chory zwraca uwagę, że ciśnienie krwi mierzono mu od kilku lat i zawsze utrzymywało się na poziomie podwyższonym. Oprócz tego mimo, że po kilku tygodniach leczenia znikła zupełnie bolesność nerki, opadła ciepłota a ilość leukocytów powróciła do ilości prawidłowej, ciśnienie krwi nie opadło. Uzyskany zaś wyraźnie dodatni wynik próby oziębiania dający wzrost ciśnienia zwłaszcza rozkurczowego o 30 mmHg pozwala nam przyjąć, że mamy do czynienia z rozwijającą się chorobą nadciśnieniową w przebiegu przewlekłej niedomogi nadnercza. Chory podaje, że w pewnym okresie swego dzieciństwa skóra mu zciemniała, uwłosienie przerzedziło się a włosy stały się cienkie. Należy przypuszczać, że w tym czasie uległ on zakażeniu gruźliczemu przez prątkującą matkę. Proces gruźliczy musiał być nie bardzo rozległy, uległ szybko zagojeniu, pozostawiając jednak po sobie następstwa w postaci niedomogi korowo-nadnerczowej. Chory czuł się przez wiele lat znośnie. Dopiero przed kilku miesiącami albo pod wpływem grypy jako takiej lub innych nieznanych czynników ognisko gruźlicze uległo uczynnieniu dając pełny obraz choroby Addisona. Po około 2-miesięcznym pobycie w klinice i zastosowaniu leczenia przyczynowego chory powrócił do sił. Nadciśnienie tętnicze natomiast utrzymuje się do dzisiaj na tym samym poziomie.

Istota choroby Addisona polega na zniszczeniu nadnerczy, ściślej ich kory. Tym samym wyłączony zostaje czynnik humoralny, który między innymi posiada wpływ na utrzymanie się ciśnienia tętniczego na odpowiednim poziomie. Jeśli w przebiegu jakiegokolwiek nadciśnienia tętniczego przyszło do uszkodzenia korowo-nadnerczowego ciśnienie to ulegało obniżeniu. Z analizy naszego przypadku wynika, że nie każda postać nadciśnienia podlega niejako tym zasadom. U przedstawionego chorego mimo rozwiniętego obrazu choroby Addisona nadciśnienie tętnicze nie uległo zmianie. Dzieje się to dlatego, gdyż mamy do czynienia z chorobą nadciśnieniową jako taką. Zjawisko przez nas obserwowane jest jednym z wielu dowodów na to, że decydujący wpływ na zachowanie się ciśnienia w chorobie nadciśnieniowej posiada kora mózgowa, a nie czynniki humoralne. Te ostatnie zaś odgrywają rolę wtórną i drugorzędną jak to oświetlają dzisiaj autorzy radzieccy.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson W. A. D.: Pathology. London 1948. — 2. Ber A.: Endokrynologia. Warszawa 1947. — 3. Jores A.: Klinische Endocrinologie. Berl'n 1939. — 4. Millot J. i Magne J.: Arch. du Maladies du Coeur et des Vaissaux 1950 nr 2. — 5. Tochowicz L.: Zagadnienie choroby nadciśnieniowej w świetle nauki Pawłowa. Wykład wygłoszony na Konferencji Pawłowowskiej w Krynicy 30. XII. 1951.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Мазурек Л.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ

Описываются достижения последних лет в области диагностики физиопатологии и терапии болезней мочеполовых органов.

Говоря о диагностике, подчеркивается особенно значение метода Папаниколя для диагностики рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря, а также значение кислой фосфатозы и РОЭ в случаях рака предстательной железы.

Широко оговорены синдромы нижнего нефрона и Труэта и их значение в рациональном лечении острой анурии. Говоря о антибиотиках, подчеркивается их значение в лечении банальных инфекций мочевых путей, а также в терапии мочеполового туберкулеза.

Относительно консервативного лечения камней мочевых путей, описывается собственные результаты растворения камней с помощью так называемой жидкости „G“, а также результаты консервативной хирургии. Анализируются достижения парциальной резекции почки в случаях туберкулеза и нефролитиоза.

Результаты простатэктомии по способу Лидский-Миллин, как следует из исследованного материала, очень хороши (на 48 случаев ни одного случая смерти). Описываются также собственные результаты достигнутые применением гормонального лечения рака предстательной железы и мочевого пузыря, а также в области гипертензии при односторонней болезни почки.

Квапиньский Ю.

ЦЕННОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ГЕМОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Обширно оговорены гемотерапевтические средства, их действие in vitro палочкостатически или убийственно в походных концентрациях: PAS 0.06—1 мкг/мл. Tb I около 1 млг/мл сульфоны около 1 мкг/мл. Некоторые сульфоны например промин действуют слабее. В опытном туберкулезе все вышепоименованные средства удлиняют период жизни животных, ограничивая или приостанавливая туберкулезный процесс, изменяя прогрессивную фазу в лечебную. Не устраняют однакоже палочек туберкулеза из организма.

Вместо того лечебная действенность отдельных гемотерапевтических соединений в медицине ограничивается только на некоторые виды тубркулеза. Все оговоренные средства действуют успешнее в острых, характерных экссудатами чем в затяжных казеозных или волокнистых изменениях; успешней действуют в таких болезненных состояниях, в которых непосредственно соприкасаются например при местном лечении.

Средства эти применяются в относительно больших дозах и в продолжительный на несколько лет рассчитанный период времени.

Сульфоны: описываемые случаи рентгенографически наблюдаемого улучшения встречались спорадически, улучшение кратковременное и часто иллюзорическое; процент леченных сульфонами с улучшением, наблюдаемым на рентгенограмме небольше 15%; промизол — действовал иногда успешнее в бугорчатках. Очень часто наблюдались симптомы интоксикации, в период лечения, заканчиваясь иногда смертным исходом.

PAS — положительные результаты местного лечения нарывов плевры, нарывов туберкулезных, туберкулеза гортани, нагноений слизистой, туберкулеза кишок. В туберкулезе легких в большинстве случаев симптомное улучшение. Процент рентгенологически определенного улучшения около 17%, что не свидетельствует об исключительности действия PAS. Вместо того заслуживает внимания комбинированное лечение стрептомицином и PAS'ом — туберкулеза мозговых оболочек и некоторых видов туберкулеза легких.

Тиосемикарбазоны — успешно действующие в лечении нарывов слизистой оболочки, нарывов плевры, туберкулеза гортани, кишок, а иногда и в острых рассеиваниях.

В других видах туберкулеза, а специально в затяжных туберкулезах легких, его лечебное действие сомнительно и наблюдается только улучшение общего клинического состояния больных.

Применяя в лечении описанные темотерапевтические средства, клиницисты дозируют их в сравнительно больших дозах, стремясь достигнуть соответственно большую палочкостатичную концентрацию средства в крови. Высказывается мнение, что лечение PAS'ом и тиосемикарбозонами в до сих пор применяемых дозах, должно ограничиться исключительно до тех случаев, в которых, как доказали наблюдения, эти гемотерапевтические средства действуют успешно. В остальных видах туберкулеза, а специально в затяжном туберкулезе легких можно ожидать достижения исключительно симптомного улучшения и в этих случаях можно бы отказаться от достижения увеличенной концентрации средства в крови. Употребляемые большие дозы PAS'а и Tb I небезразличны для организма; они могут вызвать весьма значительные повреждения важных органов, не принося никакого улучшения в туберкулезных очагах. Кроме того удлинение лечения вызывает опасность возникновения туберкулезных палочек неподдающихся влиянию средства. Вследствие этого кажется, что в симптомном лечении, которое играет огромную роль изменяя в положительном направлении общее состояние больного в такой степени, что становится возможным хирургическое лечение или применение торакса) достаточными будут ежедневные и постоянные небольшие дозы, несколько и несколько раз меньшие чем вообще применяемые.

Дозы эти применяемые в короткий период времени достаточны для достижения общего улучшения состояния больного, увеличения веса, аппетита, самочувствия, кашля, отплевывания, картины крови и кривой температуры и др. На основании литературы кажется, что до сих пор применяемые гемотерапевтические лечебные средства не оправдали ожидаемых от них результатов и вопрос лечения туберкулеза легких химическими соединениями, является в дальнейшем открытым.

Ганицкий З.

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА УРОВЕНЬ БЕЛКА И ПЛАЗМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Основываясь на наблюдениях произведенных на больных с высоким уровнем фибриногена, что генарин понижает уровень белка, а специально фибриногена в крови, исполнено целый ряд проб in vitrc с целью исследования этого явления. Исследования производились с помощью рефрактометрии а также электрофореза. Результаты свидетельствуют о том. что уровень белка гепариновой плазмы ниже уровня белка щавелевой плазмы, а также сыворотки Электрофоретический белок в гепариновой плазме и сыворотке отличаются своим видом от кривой щавелевой плазмы. Производились исследования над быстротой движения отдельных белковых фракций. Обсуждается возможность, на основании достигнутых результатов, объяснения наблюдаемых явлений.

Др. Филиповская И., др. Константинович А.

НИТРОГРАНУЛОГЕН В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТОРОДНЫХ ОРГАНОВ

В поисках за новыми средствами для лечения воспалительных заболеваний детородных органов, поощряемые Александровичем, авторы применяли двухлородвуэтилометилоамин (нитрогранулоген). Препарат этот применялся в острых, подострых и затяжных случаях воспалительных изменений придатков в дозах по 0,001—0,002 мг на кг веса тела внутривенно в физиологическом растворе соли. Инъекции производились по одной или две серии от 6 до 10 мг. Применяли этот пропарат в 80 случаях. Точные наблюдения относятся к 37 случаям. Достигнуто совершенное излечение в 24% случаев, среднее в 32%, в 12% случаев не было никакого улучшения. Препарат этот не выказывает никакого токсического действия, а также не повреждает детородного органа и не заторможивает его функции. Нитрогранулоген выказывает противвоспалительное действие.

Новаковский Б., Гастол Б.

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ В МЫСЛЕНИЦКОМ РАЙОНЕ И ЕГО ОТНОШЕНИЕ К ЭНДЕМИЧЕСКОМУ ЗОБУ

В связи с научной работой Гигиенического Института Медицинской Академии в Кракове относительно эндемического зоба в районе Мысленицком и Новосондецком произведено химические исследования питьевой воды, для определения минеральных элементов из неглубоких колодцев в 4 селах.

Исследования эти подтвердли общепринятое мнение о обратнопропорциональной зависимости эндемического зоба (количество заболеваний) к количеству иода в питьевой воде.

Дальнейшие исследования по этому вопросу, среди отдельных семейств, обнаружили четкую корреляцию. Эндемический зоб и среднее количество иода в воде в исследованных селах необходимо рассматривать в совокупности с жесткостью воды.

Исследования эти подтвердили факт появления эндемического зоба в районах (Скомельна Чарна) с очень мягкой водой, но с малым количеством в ней иода. Наоборот существуют районы с относительно малым количеством больных, где вода очень жесткая, а количество в ней иода большое.

Значительное увеличение количества больных зобом, в некоторых случаях, несмотря на большое содержание иода в питьевой воде можно объяснить большим количеством в ней извести.

Большое количество извести в воде при малом количестве иода можно принять за частичную причину развития эндемического зоба.

И поэтому исследования воды из мелких колодцев на составные минеральные элементы может иметь большое диагностическое значение в отношении эпидемии.

Фейкель В., Петшик М.

ПОВЕДЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ОСЛОЖНЕННОЙ КОРОВОНАДПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Характерным признаком повреждений надпочечников является весьма низкое давление крови. Встречаются однакож и такие состояния, в которых несмотря на развитие Аддисоновой болезни, удерживалось правильное давление, а иногда давление это повышалось. Описывается такого рода случай. В течении затяжной корово-надпочечной недостаточности развилась гипертоническая болезнь. Если во всех видах гипертонии, осложненных болезнью Аддисона, давление крови понижается, то в случаях существования гипертонической болезни, явление это не появляется. Этого рода явление свидетельствует, в числе многих других о том, что решающее влияние на поведение давления крови, в гипертонической болезни имеет кора мозга, а не гуморальные факторы, которые, по мнении советских авторов, играют второстепенную роль.